

**NATHÁLIA TUANY DUARTE**

**Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes  
cirróticos com e sem encefalopatia hepática**

São Paulo

2019



**NATHÁLIA TUANY DUARTE**

**Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes  
cirróticos com e sem encefalopatia hepática**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: (Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais)

Orientador: Profa. Dra. Karem López Ortega

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Duarte, Nathália Tuany.

Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes cirróticos com e sem encefalopatia hepática / Nathália Tuany Duarte ; orientador Karem López Ortega -- São Paulo, 2019.

115 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.  
Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais –  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Encefalopatia hepática. 2. Compostos de Nitrogênio. 3. Saliva. I. Ortega, Karem López. II. Título.

Duarte NT. Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes cirróticos com e sem encefalopatia hepática. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:    /    /2019

### **Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_



Dedicado ao meu pai (*in memoriam*) e aos meus afilhados.

Ao meu pai Silvio Duarte, por continuar sendo minha maior inspiração e a luz que continua guiando a mim e aos meus. Seu exemplo de inabalável resignação nos momentos mais difíceis, me empenharam a continuar lutando sua luta e a galgar as minhas.

À minha afilhada Kauane, por representar a bondade e inocência das crianças. Por acalantar meu coração com seu amor puro e livre de cobranças, conseguindo como poucos acalmar uma mente inquieta.

Ao meu afilhado Benjamim, por representar um sopro de renovação e esperança, me fazendo lembrar da maior dádiva que é viver.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que aceitaram participar desse trabalho, acreditando na importância da contribuição voluntária para a pesquisa científica.

À minha orientadora, Profa. Dra. Karem López Ortega, pela paciência durante todas as fases desse trabalho e pelo exemplo de profissional que é.

Aos meus familiares, em especial ao meu marido Marcio de Paula pelo companheirismo e compreensão; minha mãe Lucimara Duarte, por seu amor inigualável, seu exemplo de garra e determinação e por me ensinar que a família é nosso bem mais precioso; à minha tia Luzinete dos Santos Silva, por todo amor dispendido, nos momentos felizes e nas horas de aflições; aos meus irmãos Caio Duarte e Julia Duarte pela amizade incondicional, por me inspirarem todos os dias e por fazerem com que eu me esforce para poder inspirá-los também.

Aos amigos da pós-graduação, funcionários e professores do CAPE e do departamento de Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes com Necessidades Especiais. Aos amigos por compartilharmos as mesmas angústias e trilharmos os mesmos sonhos. Aos funcionários por todo carinho com os pacientes e com os alunos, tornando o ambiente muito mais amistoso. Aos professores pela dedicação, exemplo e por permitir que continuemos a trilhar nossos sonhos no caminho da educação.

À Natalia Andrade por fazer a análise estatística desse estudo e toda a ajuda durante o convívio na pós-graduação.

Às funcionárias da biblioteca da FOU SP pela

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), pela bolsa de estudos e auxílio financeiro concedidos.



## RESUMO

Duarte NT. Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes cirróticos com e sem encefalopatia hepática [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Original.

A encefalopatia hepática (EH) é uma alteração funcional do sistema nervoso central de pacientes cirróticos, em que a amônia sérica encontra-se elevada. Além desse composto nitrogenado, a ureia e o óxido nítrico (ON) participam ativamente da fisiopatogenia que ocorre nessa complicação. A correlação desses compostos com a severidade da EH ainda não é bem definida e, além disso, nunca foram anteriormente estudados na saliva de pacientes cirróticos. Este estudo propõe-se a quantificar as concentrações de amônia, ureia e ON em sangue e saliva de pacientes cirróticos, e verificar como eles se relacionam com os diferentes graus de EH, com as complicações sinais e sintomas da cirrose, e se existe correlação entre esses compostos em sangue e saliva. A anamnese e exame físico foram feitas em 38 pacientes cirróticos, bem como a coleta de amostras sanguíneas e salivares. A severidade da EH foi verificada através dos critérios de West Heaven e do Inibitory Control Test. Os pacientes que tinham EH segundo West Heaven, apresentaram valores de ureia sérica estatisticamente maiores do que os com EH Mínima e daqueles sem EH ( $p= 0,013$ ). Houve correlação moderada entre ON salivar e sanguíneo ( $r= 0,630$ ;  $p< 0,001$ ). A presença da ascite e equimose foi correlacionada com valores mais altos de ON salivar ( $p= 0,013$  e  $p= 0,030$  respectivamente).

Palavras-chave: Encefalopatia hepática. Compostos nitrogenados. Saliva.



## ABSTRACT

Duarte NT. Blood and salivary evaluation of nitrogen compounds in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia;2019. Versão Original.

Hepatic encephalopathy (HE) is a functional disorder of the central nervous system of cirrhotic patients, in which serum ammonia is elevated. In addition to this nitrogenous compound, urea and nitric oxide (NO) actively participate in the pathophysiology that occurs in this complication. The correlation of these compounds with the severity of hepatic encephalopathy is not yet well defined, moreover, they have never been previously studied in the saliva of cirrhotic patients. This study aims to quantify the ammonia, urea and NO concentrations in blood and saliva of cirrhotic patients, and to verify how they relate to the different degrees of HE, the complications signs and symptoms of cirrhosis, and whether there is a correlation between these compounds in blood and saliva. Anamnesis and physical examination were performed in 38 cirrhotic patients, as well as the collection of blood and salivary samples. The severity of HE was verified by West Heaven criteria and the Inhibitory Control Test. Patients who had hepatic encephalopathy according to West Heaven had statistically higher serum urea values, than those with minimum hepatic encephalopathy, and those without HS ( $p = 0.013$ ). There was a moderate correlation between salivary and blood nitric oxide ( $r = 0.630$ ;  $p < 0.001$ ). The presence of ascites and ecchymosis was correlated with higher values of salivary NO ( $p = 0.013$  and  $p = 0.030$  respectively).

Keywords: Hepatic encephalopathy. Nitrogen compounds. Saliva.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 2.1 - Critérios de West Haven para Classificação da Encefalopatia Hepática de acordo com a gravidade .....	27
Quadro 2.2 - Métodos diagnósticos para a detecção da Encefalopatia Hepática Mínima.....	28
Quadro 4.1 - Prevalência de cárie de acordo com os índices de CPOD. ....	42
Quadro 5.1- Análises laboratoriais de saliva e sangue dos pacientes cirróticos (n=38).....	48
Figura 5.1 - Gráfico de dispersão e boxplot referente aos valores de óxido nítrico salivar e sanguíneo .....	51
Figura 5.2 - Gráfico de dispersão e bloxplot referente aos valores de ureia salivar e sanguínea.....	51
Figura 5.3 - Gráfico de dispersão e bloxplot referente aos valores de amônia salivar e sanguínea .....	52



## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Dados clínicos e demográficos da amostra, MELD e causas da cirrose de in 5.1divíduos com hepatopatia crônica (n=38).....	45
Tabela 5.2- Complicações da cirrose nos 38 pacientes do estudo.....	46
Tabela 5.3- Sinais e sintomas nos 38 pacientes do estudo .....	47
Tabela 5.4- Classificação de EH segundo os critérios atuais do ISHEN .....	49
Tabela 5.5- Utilização de lactulose segundo a severidade da EH.....	50
Tabela 5.6- Correlação entre os compostos nitrogenados e as complicações, sinais e sintomas da cirrose .....	55
Tabela 5.7- Correlação entre os compostos nitrogenados e as variáveis de condição periodontal .....	57
Tabela 5.8- Correlação entre a média dos exames laboratoriais e a severidade da EH .....	58
Tabela 5.9- Correlação entre a severidade da EH e as complicações sinais e sintomas da cirrose .....	59
Tabela 5.10- Correlação entre a severidade da EH e as e as variáveis de condição periodontal .....	60
Tabela 5.11- Correlação entre o MELD atual com a severidade de EH .....	61



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPOD	Dentes cariados perdidos e obturados
EH	Encéfalo patia Hepática
ICT	Inibitory Control Test
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
ON	Óxido Nítrico
PSE	Portosystemic Encephalopathy Syndrome Test
PHES	Psycometric Hepatic Encephalopathy Score
STROOP	Teste Stroop de Cores e Palavras
IPC	Índice Periodontal Comunitário



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	23
2.1	SINAIS, SINTOMAS E COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA CIRROSE. ....	24
2.2	ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	26
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO</b> .....	33
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	35
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	35
4.2	ATENDIMENTO ÀS NORMAS DE BIOÉTICA .....	35
4.3	CASUÍSTICA .....	35
<b>4.3.1</b>	<b>Cálculo amostral e seleção da amostra</b> .....	35
<b>4.3.2</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	36
<b>4.3.3</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	36
4.4	MÉTODOS.....	36
<b>4.4.1</b>	<b>Ficha clínica</b> .....	37
<b>4.4.2</b>	<b>Coletas de sangue e saliva</b> .....	37
4.4.2.1	Saliva.....	38
4.4.2.2	Sangue.....	38
<b>4.4.3</b>	<b>Determinação das concentrações salivares e sanguíneas de compostos nitrogenados</b> .....	38
4.4.3.1	Óxido nítrico .....	38
4.4.3.2	Amônia .....	39
4.4.3.3	Ureia.....	39
<b>4.4.4</b>	<b>Diagnóstico de encefalopatia hepática</b> .....	40
4.4.4.1	Encefalopatia hepática mínima .....	40
4.4.4.2	Encefalopatia hepática aparente.....	41
<b>4.4.5</b>	<b>Exame físico intraoral</b> .....	41
4.4.5.1	Índice CPOD .....	41
4.4.5.2	Índice periodontal comunitário IPC .....	42
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	43
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	45
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS .....	45
5.2	ANÁLISE DESCRITIVA DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL .....	48

5.3	ANÁLISE DESCRITIVA SOBRE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	49
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	63
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	71
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
	<b>APÊNDICES</b> .....	81
	<b>ANEXO</b> .....	93





## 1 INTRODUÇÃO

Os pacientes em estágio final de doença hepática, podem desenvolver diferentes complicações clínicas, que sofrem influência direta das alterações séricas de compostos nitrogenados, como a hipertensão portal, o desenvolvimento de colaterais sistêmicos, equimoses, edemas, ascite, hemorragia digestiva e a encefalopatia hepática, sendo essa última o foco principal deste estudo (Iwakiri; Groszmann, 2007).

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação decorrente de insuficiência hepática aguda, crônica ou de shunts portossistêmicos, que se manifesta através de alterações neurológicas e psiquiátricas (Oliveira et al., 2007). Os critérios de West Haven e a escala de coma de Glasgow são os meios mais utilizados para categorizar EH clinicamente evidente, seja em estudos clínicos ou na clínica médica. Porém, a ausência de sinais clínicos evidentes (EH Mínima) e o sub-diagnóstico recorrente de pacientes com sinais clínicos leves, fez com que a International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) em 2011, sugerisse uma nova classificação para severidade da EH, distinguindo os pacientes cirróticos sem alterações cognitivas (EH Ausente) e com alterações clínicas evidentes (EH Aparente - a partir do Grau II de West Haven), daqueles com poucas alterações cognitivas clínicas ou subclínicas (EH Encoberta - Grau I de West Haven e EH Mínima)(Bajaj, 2011).

A gravidade dos distúrbios cognitivos nos pacientes cirróticos, se dá a depender do estabelecimento da EH, variando mediante sua severidade (Bajaj, 2010). Em virtude de estudos que revelaram a influência de alterações cognitivas na piora da condição bucal através da exacerbação de doenças periodontais (Olbrisch et al., 2002; Dasanayake et al., 2010; Lins et al., 2011), bem como de outros que constataram maior precariedade na higiene e saúde bucal de pacientes cirróticos em fila de transplante, quando comparados à de normorreativos (Oettinger-Barak et al., 2001; Guggenheimer et al., 2007), a correlação entre os diferentes graus de EH com a condição bucal desses indivíduos é um campo a ser estudado.

As alterações das funções hepáticas em decorrência da cirrose, sobrecarregam vias alternativas de detoxificação da amônia, que ocorre principalmente no fígado sadio (Savlan et al., 2014). Altos níveis desse composto, estão presentes na EH, entretanto, os dados atuais ainda são controversos sobre a correlação dos níveis séricos de amônia com os diferentes graus de EH (Papadopoulos et al., 2010).

Outro composto nitrogenado que participa ativamente de complicações durante a cirrose, além da amônia, é o óxido nítrico (ON). Ele é um dos principais vasodilatadores endógenos, e suas três isoformas derivadas da Oxido Nítrico Sintetase (NOS), enzima responsável pela produção endógena de ON, encontram-se aumentadas em pacientes cirróticos, participando de processos como hipertensão portal e modulação do tônus vascular intra-hepático (El Sherrif et al., 2008; Papadopoulos et al., 2010; Maruyama;Yokosuka, 2012). O aumento da NOS neuronal, além de atuar na vasodilatação cerebral, facilitando a difusão de compostos neurotóxicos, como a amônia, também atua regulando a permeabilidade da barreira hematoencefálica, podendo influenciar no estabelecimento de edema cerebral em casos específicos de EH (Gonzalez-Abraldes et al., 2002; Mohammed et al., 2003).

Os critérios estabelecidos para a definição da severidade de EH são subjetivos (Córdoba, 2011), portanto, é relevante o estudo de novos testes bioquímicos capazes de funcionar como ferramenta auxiliar para essas classificações, de forma a contribuir na padronização de critérios passíveis de utilização em pesquisas clínicas ou na clínica médica (Guillén; Gutierrez, 2006). Nesse sentido, a utilização da saliva como processo clínico metodológico (Dawes, 1975), pode ser uma boa ferramenta a ser empregada na mensuração de compostos que, no sangue, sabidamente influenciam no estabelecimento da EH.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

O estabelecimento da cirrose em decorrência de insuficiência hepática crônica, ocorre devido à exposição do fígado a injúria constante, substituindo os hepatócitos por um acúmulo progressivo de tecido conjuntivo fibroso e alterando toda a estrutura lobular microscópica e vascular do fígado, culminando conseqüentemente no aumento de pressão no espaço porta. Devido a diminuição da capacidade metabólica do fígado, ficam prejudicadas funções como a liberação de fatores de coagulação ativados, capacidade imunológica e síntese de proteínas (Damm; Kramer, 2016; Olson, 2016).

Diversas são as etiologias capazes de causar a cirrose, sendo o uso abusivo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica e infecções crônicas pelo vírus da hepatite C as mais frequentes (Schuppan; Afdhal, 2008; Tsochatzis et al., 2014; Ioannou et al., 2018). Em seu estágio assintomático, quando as complicações da cirrose são mínimas, ela é classificada como compensada. A cirrose descompensada representa o agravamento do quadro clínico, devido à piora das funções hepáticas, e é caracterizada pela presença de ascite, icterícia, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva pela ruptura de varizes portossistêmicas (D'Amico et al., 2006).

O prognóstico desses pacientes piora com o acúmulo de eventos relacionados à descompensação da cirrose, levando-os ao estágio final da doença, em que o transplante hepático se torna o único tratamento curativo possível (Olson, 2016). Nesse estágio, eles podem ser acometidos por outras complicações como a peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, esplenomegalia, hipersplenismo, bem como o aparecimento de diferentes sintomas clínicos em decorrência do comprometimento hepatocelular, como coagulopatias, prurido, edema periférico, angioma e fadiga (Heidelbaugh; Bruderly, 2006; Heidelbaugh; Sherbondy, 2006). A fim de prever a sobrevida e alocar esses pacientes na fila de transplante hepático, um modelo matemático de escore chamado MELD foi criado, variando de 6 a 40 em ordem crescente de piora do quadro clínico, utilizando como base para o cálculo o valor sérico de bilirrubina, creatinina e o INR, e com capacidade de determinar o risco de mortalidade em até 3 meses nos pacientes aguardando o transplante (Kamath et al., 2001, Freeman et al., 2004).

A fisiopatogenia de muitas dessas complicações e sintomas clínicos decorrentes da cirrose, são influenciadas direta ou indiretamente por alterações séricas nos compostos nitrogenados, como o ON, a amônia e a ureia (El-Sherrif et al., 2008; Rahimi; Rockey, 2014; Savlan, 2014). Apesar de serem capazes de exercer função indispensável para o estabelecimento dessas alterações, o foco da literatura dentre esses compostos, ainda se mantém na amônia, afim de elucidar o real papel no processo de EH em pacientes cirróticos.

## 2.1 SINAIS, SINTOMAS E COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA CIRROSE

A hipertensão portal, clinicamente definida como um gradiente de pressão venosa hepática superior a 10 mmHg, é a principal complicação da cirrose e responsável pelo surgimento secundário de outras complicações (Bosh et al., 2008). Um componente que exerce um papel fundamental nesse processo é o ON, agindo tanto no processo de vasoconstrição e regulação do tônus vascular intra-hepático, quanto no processo de vasodilatação da circulação sistêmica devido à sua superprodução (El Sherrif et al., 2008). Esse processo de vasodilatação na circulação sistêmica e esplênica, em decorrência da hipertensão portal dos pacientes cirróticos, ocorre concomitantemente com a vasoconstrição na circulação renal. Associados à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona para a tentativa compensatória da vasodilatação, ocorre o aumento da concentração de sódio e retenção de água, fazendo com que o excesso de fluído se localize no espaço intersticial ou no peritônio, podendo dar origem a edemas periféricos e à ascite respectivamente (Wong, 2012; Møller; Bendtsen, 2015).

As consequências da hiperamonemia para a hipertensão portal têm sido estudadas *in vitro* e *in vivo*. Foi demonstrado que a diminuição de amônia sérica em um modelo de ratos cirróticos, é capaz de regular negativamente a ativação de células estrelárias do fígado e, conseqüentemente reduzir fatores fisiopatológicos determinantes no estabelecimento da hipertensão portal, sugerindo a amônia como uma possível terapia alvo para a redução da hipertensão portal (El-Kalla et al., 2018).

Em resposta ao aumento da pressão portal, 90% do fluxo sanguíneo é desviado da veia porta de volta ao coração através da formação de colaterais porto-sistêmicos, fazendo a descompressão da hipertensão local, alterando a rede vascular esplênica e toda a circulação sistêmica (Sanyal et al., 2008; Iwakiri; Groszmann, 2007). O processo de formação desses colaterais porto-sistêmicos se dá a partir do estímulo a fatores angiogênicos ou através de pequenas aberturas em vasos pré-existentes, principalmente na região da junção gastroesofágica, onde são chamadas de varizes gástricas ou esofágicas (Iwakiri, 2014; Sanyal et al., 2008). O ON desempenha um papel central nesse processo, possibilitando o fluxo sanguíneo colateral através da sua atividade vasodilatadora, provocando hiperatividade nas células endoteliais da parede desses vasos e conseqüentemente remodelação vascular (Iwakiri; Groszmann, 2007; El Sherrif et al., 2008).

Essa remodelação vascular dos colaterais porto-sistêmicos, altera a espessura da parede vascular, aumentando a susceptibilidade a episódios de hemorragia digestiva alta (Sakthive et al., 2018), principalmente na região da junção gastroesofágica, onde as varizes são mais superficiais e suas paredes menos espessas (Sanyal et al., 2008). O método ouro para o diagnóstico das varizes esofágicas continua sendo a endoscopia gastrointestinal, entretanto, diversos marcadores não invasivos têm sido estudados, afim de diminuir custos e desconfortos para o indivíduo cirrótico, dentre eles a mensuração da amônia sérica (Khondaker et al., 2013; Elzeftawy et al., 2019).

Ali et al. (2015) concluíram que amônia sérica pode ser um bom preditor não invasivo de varizes esofágicas, tendo como valor de corte 74  $\mu\text{mol/L}$  de amônia, além de se correlacionar positivamente com a largura dessas varizes ( $r= 0.62$   $p<0,001$ ). Esses resultados corroboraram com os estudos de Tarantino et al. (2009) e Khondaker et al. (2013), que também verificaram correlação entre amônia sérica e os graus de varizes gastroesofágicas ( $\rho= 0.43$   $p<0,001$ ;  $\rho= 0.45$   $p<0,005$  respectivamente). Além disso, Elzeftawy et al. (2019) relataram ser a amônia um preditor independente para sinais de riscos endoscópicos e para fatores de risco de sangramento nesses pacientes, caracterizando dessa forma, a amônia sérica como um exame útil para guiar a necessidade de nova endoscopia diagnóstica em indivíduos cirróticos, antes ou após os prazos preconizados (1 a 2 anos naqueles com varizes e de 2 a 3 nos que não tem) (Barnhart et al., 2002; Lubel; Angus, 2005),

diminuindo custos e exames endoscópicos desnecessários, bem como acelerando a identificação prévia de pacientes com maiores riscos de hemorragia digestiva.

## 2.2 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A EH foi inicialmente descrita e estudada por Nencki et al. (1895), através de modelos cirúrgicos em cachorros submetidos a shunts portossistêmicos, demonstrando alterações neurológicas devido a mudanças no ciclo da amônia e ureia. A partir da década de 40, essas mesmas alterações foram estudadas em humanos, sendo que os termos “coma hepático” e “encefalopatia hepática” começaram a ser estabelecidos para pacientes com hepatopatias decorrentes de quadros agudos ou crônicos (Wijdicks, 2016). Ela é definida como um distúrbio funcional do sistema nervoso central associado à insuficiência hepatocelular, caracterizada por diversas manifestações de anormalidades neuropsicológicas, podendo chegar ao coma (Vilstrup et al., 2014). É decorrente de quadros agudos ou crônicos de hepatopatia e à presença de shunts portossistêmicos, sejam eles espontâneos, cirúrgicos ou após a colocação de shunt transjugular intra-hepático portossistêmico (Oliveira et al., 2007).

Essa complicação é extremamente comum e impacta negativamente na taxa de sobrevida global, podendo ser utilizada como fator prognóstico de sobrevida para pacientes com insuficiência hepática (Yu et al., 2019). Até em sua fase subclínica o diagnóstico é importante, pois além de notadamente diminuir a qualidade de vida do paciente e aumentar a susceptibilidade a acidentes automotivos, é um fator de risco importante para o estabelecimento de quadros mais severos de EH (Bajaj et al., 2008).

A Organização Mundial de Gastroenterologia, em 1998, classificou a EH segundo fatores específicos como a etiologia da doença hepática, tempo de duração da crise de EH, existência de fatores precipitantes e severidade das manifestações de EH (Vilstrup et al., 2014).

No que concerne à etiologia, ela foi subdividida em tipo A (decorrente de falência hepática aguda), tipo B (decorrente de desvios portossistêmicos ou shunts, sem associação com doença hepática intrínseca) e tipo C (decorrente de cirrose

hepática). Segundo o tempo de duração, esses pacientes com cirrose hepática podem ter a EH sub-classificada em Episódica (ocasional) ou Persistente (alterações padronizadas, intercaladas com piora do quadro). A EH Episódica subdivide-se ainda segundo a presença de fatores precipitantes (Precipitada) ou não (Espontânea), como a constipação, hemorragia digestiva alta e uremia, e quanto à recorrência, sendo considerada “Recorrente” quando ocorre pelo menos 2 vezes ao ano (Ferenci et al., 2002).

Para a avaliação da EH em pacientes cirróticos segundo a severidade, os critérios de West Haven são um dos mais utilizados na clínica médica (Bajaj, 2010), classificando-a desde alterações leves no comportamento como ansiedade, atenção reduzida e alterações do ritmo do sono (Grau I), até o coma (Grau IV). Os estágios intermediários se caracterizam por alterações específicas como a presença de “Aterixis” ou “Flapping” (mioclonia negativa que afeta o tônus postural) no Grau II, ou a sonolência profunda chegando a um semi- estupor no Grau III (Bittencourt et al., 2011; Vilstrup et al., 2014) (Quadro 2.1).

Quadro 2.1 - Critérios de West Haven para Classificação da Encefalopatia Hepática de acordo com a gravidade

<b>Grau I</b>	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático.
<b>Grau II</b>	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
<b>Grau III</b>	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
<b>Grau IV</b>	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante a dor

Fonte: Adaptado de Bittencourt et al. (2011).

A EH subclínica, também conhecida como “Mínima”, não é capaz de desenvolver alterações clínicas óbvias nesses indivíduos, mas diversas formas de diagnóstico têm sido usadas, dentre elas os testes psicométricos realizados com papel e caneta, como o Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) e o Portosystemic Encephalopathy Syndrome (PSE) Test ou testes computadorizados

como o Teste Stroop de Cores e Palavras (STROOP Test) e o Inibitory Control Test (ICT), cada um com suas respectivas vantagens e desvantagens (Bajaj, 2010; Vilstrup et al., 2014)(Quadro 2.2).

Quadro 2.2 - Métodos diagnósticos para a detecção da Encefalopatia Hepática Mínima

MÉTODOS	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Avaliação neuropsicológica especializada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significância clínica bem reconhecida e estabelecida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custo</li> <li>• Tempo do teste</li> </ul>
Baterias curtas de testes neuropsicológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilmente aplicável em ambulatório</li> <li>• Barato</li> <li>• Resultados rápidos</li> <li>• Alta sensibilidade com significância bem estabelecida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Com direitos autorais</li> <li>• Acesso limitado</li> </ul>
Testes computadorizados (CFF, ICT, reação de tempo etc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste rápido</li> <li>• Fácil de aplicar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dados limitados à respeito do diagnóstico e significância</li> <li>• Requer padronização</li> </ul>
Testes neurofisiológicos (EEG,P300)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite testes de repetição objetivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipamento</li> <li>• Dados limitados à respeito do diagnóstico e significância</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Mullen et al. (2007).

CFF, frequência de oscilação crítica; ICT, teste de controle inibitório; EEG, eletroencefalografia; P300, potencial evocado relacionado ao evento auditivo.

O PHES consiste em 7 baterias específicas de testes escritos e foi posteriormente reorganizado para uma bateria de apenas 5 testes, mais sensíveis e específicos para a EH, ficando conhecido como Portosystemic Encephalopathy Syndrome (PSE) test (Sakamoto et al., 2012). Em 1998 no congresso mundial de gastroenterologia, foi estabelecida, como consenso, a utilização dos testes psicométricos (PHES) para o diagnóstico da encefalopatia hepática mínima, entretanto, não foram relatados valores de corte factíveis para a determinação da EH Mínima através desses testes (Ferenci et al., 2002; Dhiman et al., 2010). Ambos o PHES e PSE avaliam questões psicométricas e cognitivas, percepção e coordenação visual, além de atenção, concentração e memória (Weissenborn et al., 2001; Vilstrup et al., 2014). São testes que foram desenvolvidos e validados na Alemanha, Itália, Espanha e México. Apesar de terem sido disponibilizados para utilização em outros países, necessitam de validação local, o que fez com que ele fosse majoritariamente utilizado na Europa, e pouco difundido em outros locais como

nos Estados Unidos (Sakamoto et al., 2012). Além disso, sua aplicação requer um profissional especializado em psicologia para administrar interpretar e ordenar os resultados (Ferenci et al., 2002; Bajaj et al., 2007; Bajaj et al., 2008).

O Stroop Test é um teste computadorizado capaz de avaliar a função de rapidez psicomotora, bem como as variações cognitivas, utilizando métodos simples como a interferência que um indivíduo sofre no tempo de reconhecimento e leitura do nome de uma cor específica (escrita por extenso) quando as letras dessa palavra estiverem pintadas de uma cor diferente. Esse teste foi previamente demonstrado por Bajaj et al. (2013) como confiável para o diagnóstico de EH Mínima, mas necessita de validação na linguagem da população em que for utilizado (Bajaj et al., 2013; Vilstrup et al., 2014). Apesar de o aplicativo ter sido disponibilizado em várias línguas através do site [www.encephalapp.com](http://www.encephalapp.com), português ainda não é uma delas, o que impossibilita sua aplicação, uma vez que o próprio paciente precisa ler as questões e as palavras relacionadas às cores testadas.

O ICT tem como objetivo verificar a atenção sustentada a partir de um modelo de resposta inibitória e exercício de memória (Bajaj et al., 2008). Consiste na exposição sequencial de diferentes letras na tela do computador a cada 0,005 s, com respostas alvos (sequência alternada de X e Y) e respostas iscas (sequência não alternada de X e Y). A quantidade de respostas alvos e respostas iscas é calculada automaticamente, sendo considerado um bom teste aquele com menor quantidade de respostas iscas e maior quantidade de respostas alvos (Gupta et al., 2015). Foi inicialmente desenvolvido para o diagnóstico de desordens como déficit de atenção, esquizofrenia e injúrias cerebrais, sendo posteriormente testado e aprovado nos Estados Unidos e na Índia como sensível e confiável para o diagnóstico de EH Mínima (Bajaj et al., 2008; Bajaj et al., 2009; Gupta et al., 2015). Esse teste pode ser aplicado por qualquer profissional previamente treinado e encontra-se disponível livremente através do site [https://chronicliverdisease.org/disease\\_focus/ICT/](https://chronicliverdisease.org/disease_focus/ICT/), não sendo necessária a autorização para o uso, desde que não seja usado para finalidade comercial (Bajaj et al., 2007; Bajaj et al., 2008).

Diversos fatores neurotóxicos precipitantes que se acumulam na circulação sistêmica e no cérebro participam da patogênese da EH, causando comprometimento funcional nas células neuronais (Rahimi; Rockey, 2014; Ochoa-Sanchez; Rose, 2018). Produzida principalmente no intestino a amônia é um

subproduto resultante do metabolismo de nitrogênio, que exerce papel central no estabelecimento da EH (Guillén; Gutiérrez, 2006; Butterworth et al., 2009; Ochoa-Sanchez; Rose, 2018). Complicações na detoxificação desse composto nos hepatócitos de pacientes cirróticos ativam mecanismos de reserva que permitem sua detoxificação em rins, músculos esqueléticos e cérebro, expondo esse último a altas concentrações de amônia, aumentando a susceptibilidade ao edema de astrócitos e edema cerebral (Cichoż-Lach; Michalak, 2013; Rahimi; Rockey, 2014; Savlan et al., 2014). O óxido nítrico também é capaz de favorecer o edema cerebral que ocorre na EH através do aumento de permeabilidade da barreira hematoencefálica, dada à sua importante ação como molécula vasodilatadora e seus altos níveis séricos em pacientes cirróticos (Thiel; Audus, 2001; Iwakiri, 2014; Maruyama; Yokosuka, 2012; Papadopoulos et al., 2010).

O tratamento de primeira escolha para a EH é a lactulose, um dissacarídeo não absorvível utilizado com o objetivo de reduzir os níveis de amônia. A princípio, apenas a EH aparente requer tratamento, entretanto, alguns estudos indicam preventivamente a utilização da lactulose para pacientes após episódios de sangramento gastrointestinal, pois esse tipo de sangramento pode ser um fator precipitante de EH (Sharma et al., 2011). Esse medicamento age diretamente no trato intestinal, através do aumento da motilidade, modificação do pH do cólon e alteração da flora intestinal, diminuindo a produção e absorção da amônia e aumentando sua excreção (Dhiman et al., 2010). A dose preconizada chega até 30 ml, 2 vezes ao dia, visando ao menos 2 evacuações pastosas. É importante evitar sobredoses, pois o excesso pode causar desidratação devido à diarreia, hiponatremia e, eventualmente, pode ser fator de precipitação para novos episódios de EH (Sharma, 2009; Bajaj et al., 2010).

Alguns antibióticos podem ser utilizados no tratamento de EH, uma vez que são capazes de diminuir a produção de amônia no intestino. A neomicina foi utilizada por mais de 40 anos com essa finalidade, mas a escassez de estudos e posterior comprovação de sua ineficácia quando comparada a placebos, deu lugar a utilização de outros antibióticos comprovadamente mais eficazes como a Rifaximina, que ainda tem a vantagem de ser menos nefrotóxico (Curioso; Monkemuller, 2001; DuPont, 2011). Em indivíduos com histórico de EH aparente, a Rifaximina pode ser associada à lactulose, com intenção de evitar novos episódios recorrentes (Bass et al., 2010).

A L-ornitidina – L aspartato age diminuindo a amônia, ativando a produção de glutamina e glutamina sintetase nos hepatócitos e músculos esqueléticos e, por ser um substrato utilizado no ciclo da ureia, ela é capaz de aumentar a produção de ureia nos hepatócitos. Apesar de ser uma medicação que não surte muito efeito na diminuição de amônia em pacientes com doença hepática aguda, foi demonstrada uma ação favorável em pacientes com hepatopatias crônicas, sendo mais efetivo na diminuição dos níveis de amônia do que a utilização de um placebo (Acharya et al., 2009; Bai et al., 2013).

Além da de L-ornitidina – L aspartato, todos os outros remédios utilizados em associação ou como alternativa ao de primeira escolha, têm por mecanismo de ação a diminuição das concentrações de amônia, como os aminoácidos de cadeia ramificada e probióticos (Dhiman; Chawla, 2009; Rahimi et al., 2014; Vilstrup et al., 2014).

Apesar do aumento sérico de compostos nitrogenados como a amônia e o óxido nítrico se correlacionarem com a presença de EH, a relação com os diferentes graus dessa complicação ainda é controversa na literatura, devendo ser considerado o estudo de outros testes bioquímicos para essa finalidade (Papadoupoulos et al., 2010).







### 3 PROPOSIÇÃO

Quantificar as concentrações de compostos nitrogenados na saliva e sangue de pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, e verificar como esses compostos se relacionam com os diferentes graus de encefalopatia hepática.

Objetivos secundários:

- Verificar se existe correlação entre as concentrações sanguíneas e salivares de compostos nitrogenados de pacientes cirróticos em fila de transplante.

- Verificar como as diferentes concentrações sanguíneas e salivares de compostos nitrogenados se correlacionam com as principais complicações, sinais e sintomas da cirrose.







## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Foi realizado estudo observacional de corte transversal.

### **4.2 ATENDIMENTO ÀS NORMAS DE BIOÉTICA**

O projeto que originou o presente estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), sob o parecer de número 1.730.927 (Anexo A).

Todos os participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos realizados na pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

### **4.3 CASUÍSTICA**

O grupo de estudo foi composto por adultos cirróticos em fila de transplante hepáticos que compareceram ao Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP) para avaliação e tratamento odontológico. O recrutamento desses pacientes foi feito de forma prospectiva no período de 2 anos (agosto de 2016 a agosto de 2018).

#### **4.3.1 Cálculo amostral e seleção da amostra**

Para o cálculo amostral foram considerados os níveis de compostos nitrogenados na saliva e plasma de pacientes com comprometimento sistêmico publicado por Lasisi et al. (2016), determinando a média dos compostos a fim de verificar a amostra mínima para o estudo. Foi utilizado o programa “Power and sample size versão 3.1.2”, considerando um nível de significância alpha de 5% e um poder da amostra de 90% e acrescidos 20% para minimizar as possíveis perdas na coleta de dados, a amostra ideal para o estudo foi de 39 indivíduos.

#### **4.3.2 Critérios de inclusão**

Pacientes cirróticos em fila de transplante que comparecessem sequencialmente ao CAPE, para atendimento odontológico previamente ao transplante de fígado; Maiores de 18 anos.

#### **4.3.3 Critérios de exclusão**

Pacientes em programação de retransplante de fígado; Pacientes em programação de politransplante de órgãos; Alterações neurológicas ou psicossociais importantes, que impossibilitassem a avaliação de EH (esquizofrenia, utilização de substâncias psicoativas, dependência química, recaídas alcoólicas, síndrome pós-aguda de abstinência, analfabetismo, traumatismo crânio-encefálico recente e transtorno bipolar).

### **4.4 MÉTODOS**

Os participantes da pesquisa foram submetidos à anamnese, exame físico e avaliação de prontuários para preenchimento da Ficha Clínica preconizada para este estudo (Apêndice B). O exame físico intraoral foi feito, assim como a mensuração da

experiência de cárie (dentes cariados, perdidos e obturados - CPOD) e o índice periodontal comunitário (IPC). O participante da pesquisa só foi submetido ao Inhibitory Control Test caso não apresentasse sinais clínicos suficientes para diagnosticá-lo com EH segundo West Heaven (EHWH). Coletas de sangue e saliva foram realizadas para mensurar os compostos nitrogenados (amônia, ureia e óxido nítrico).

#### **4.4.1 Ficha Clínica**

Durante a anamnese do participante da pesquisa, os dados demográficos de idade e sexo foram diretamente questionados e anotados em ficha (Apêndice B).

Dados específicos sobre a história médica atual, como etiologia da doença hepática, MELD e medicação para encefalopatia, foram questionados e confirmados por cartas referenciadas do hospital de origem dos pacientes.

As complicações mais frequentes relacionadas à cirrose hepática foram confirmadas por exames de imagem ou laboratoriais recentes ( $\pm 3$  meses de distância da consulta odontológica de anamnese). A hipertensão portal, presença de circulação colateral, ascite, esplenomegalia e peritonite bacteriana foram definidas apenas por exames de imagem. Já o hiperesplenismo, foi definido pela diminuição dos valores laboratoriais normais de plaquetas ( $< 150.000/\text{mm}^3$ ).

Sinais e sintomas relacionados à doença hepática foram avaliados através de exames físicos extraorais no momento da anamnese (icterícia, angiomas, equimoses, edemas) ou perguntados aos participantes da pesquisa (histórico de hemorragia digestiva alta, náuseas, vômitos, prurido, fadiga).

Comorbidades que ocorreram após a cirrose como cardiomiopatias, hepatocarcinomas, nefropatias, diabetes, comprometimentos pulmonares e osteopenia, foram questionadas.

#### **4.4.2 Coletas de sangue e saliva**

#### 4.4.2.1 Saliva

Os pacientes foram orientados a não ingerir alimentos ou bebidas e a não realizar higiene oral 60 minutos antes do exame. Para a coleta da saliva total não estimulada, foi realizado bochecho prévio com água destilada por 30 segundos. A seguir o paciente depositou toda a produção de saliva, durante 10 minutos, dentro de um tubo coletor Falcon. A saliva foi imediatamente distribuída em tubos do tipo Safe-Lock (Protein LoBind microcentrifuge tubes® - Eppendorf®, Hamburgo, Alemanha) e congelada a -80°C até o momento das análises bioquímicas.

#### 4.4.2.2 Sangue

O sangue foi coletado a partir de punção venosa e armazenado em tubo com ativador de coágulo, ficando em repouso por 30 minutos, sob refrigeração a 4°C. Posteriormente, foi centrifugado durante 15 minutos a 3000 rotações por minuto. O soro foi separado com a utilização de pipeta, armazenado em tubos do tipo Safe-Lock (Protein LoBind microcentrifuge tubes® - Eppendorf®, Hamburgo, Alemanha) e congelados em freezer a -20 °C.

### **4.4.3 Determinação das concentrações salivares e sanguíneas de compostos nitrogenados**

#### 4.4.3.1 Óxido nítrico

A determinação foi realizada através de teste colorimétrico enzimático automatizado da EnzyChrom™ Nitric Oxide Synthase Assay (BioAssay Systems, Hayward CA, USA) seguindo-se as recomendações preconizadas pelo fabricante, em duas etapas: uma etapa de reação da NOS durante a qual o ON é produzido

seguido por uma etapa de detecção do ON. Uma vez que o ON gerado pela NOS é rapidamente oxidado em nitrito para nitrato usando um método Griess melhorado.

A leitura das amostras foi realizada na leitora Stat Fax modelo 2100 da marca Awareness Technology.

#### 4.4.3.2 Amônia

A determinação foi realizada através de teste colorimétrico enzimático automatizado da EnzyChrom™ Ammonia Assay Kit (BioAssay Systems, Hayward CA, USA). Neste ensaio, o NADH foi convertido em NAD<sup>+</sup> na presença de amônia, cetoglutarato e glutamato desidrogenase. A diminuição da densidade óptica a 340 nm foi diretamente proporcional à concentração de amônia na amostra.

A leitura das amostras foi realizada na leitora Stat Fax modelo 2100 da marca Awareness Technology.

#### 4.4.3.3 Ureia

A determinação foi realizada através de teste colorimétrico enzimático da automatizado da EnzyChrom™ Urea Assay Kit (BioAssay Systems, Hayward CA, USA). O kit da BioAssay de ureia foi projetado para medir a ureia diretamente em amostras biológicas sem qualquer pré tratamento. O método de Jung melhorado utiliza um reagente cromogênico que forma um complexo colorido especificamente com ureia.

A intensidade da cor, medida a 520 nm, foi diretamente proporcional à concentração de ureia na amostra. A formulação otimizada reduz substancialmente a interferência de substâncias nas amostras cruas.

#### **4.4.4 Diagnóstico de encefalopatia hepática**

##### **4.4.4.1 Encefalopatia Hepática Mínima**

O ICT é um teste computadorizado de atenção e resposta de inibição. Esse teste consistiu na apresentação de várias letras diferentes que apareceram em intervalos de 0,005 segundos cada. Dentre elas, as letras X e Y são as letras “alvos”. Os participantes da pesquisa foram submetidos a um treinamento inicial, e instruídos a responder pressionando a barra de espaço do computador a cada X ou Y que aparecer dentre as demais letras, apenas para verificar a resposta em potencial do participante mediante ao instruído.

Na segunda parte do treinamento, em que a metodologia utilizada era a mesma do teste de fato, os participantes foram instruídos a responder pressionando a barra de espaço apenas quando o X e o Y aparecessem alternados (chamado de respostas “alvos”), ainda que letras diferentes entre a alternância X e Y ou Y e X aparecessem. Foram igualmente instruídos a não apertarem a barra de espaço quando o X aparecesse alternado com X ou o Y alternado com o Y (chamado de respostas “iscas”), mesmo que aparecessem letras diferentes entre a alternância X e X e a alternância Y e Y. Após o treinamento, o teste completo consistiu em 6 testes sequenciais contínuos com duração de 2 minutos cada (Apêndice C).

Ao final do teste, as taxas de respostas “iscas” e “alvos” foram automaticamente calculadas em números absolutos e percentuais. Caso o participante apresentasse uma taxa de respostas maior que 14 “iscas” ele era considerado com encefalopatia hepática mínima (Gupta et al., 2015). Baixas taxas de respostas “iscas” e altas taxas de respostas “alvos” foram indicativas de bom desempenho psicométrico. As respostas finais foram arquivadas no próprio programa de computador em que se aplica o teste ICT, e a resposta final se o paciente tem ou não encefalopatia hepática mínima, foi transcrita na tabulação do estudo para a análise estatística.

#### 4.4.4.2 Encefalopatia Hepática Aparente

Os critérios de West Haven (Bajaj, 2011) foram aplicados para a classificação da encefalopatia hepática em pacientes com comprometimento clinicamente aparente, de acordo com a gravidade do paciente em:

Grau I: Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático.

Grau II: Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping (movimento involuntário das mãos).

Grau III: Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.

Os pacientes com Grau IV de EH, que são aqueles em coma não responsivo aos estímulos verbais, não foram avaliados nesse estudo pois, obviamente, estavam em Unidade de Terapia Intensiva, impossibilitando a locomoção até o local de avaliação.

Cada item, capaz de determinar os diferentes graus de encefalopatia, foi questionado ao paciente e as respostas confirmadas com o acompanhante, sendo posteriormente transcritas na ficha clínica do estudo.

#### 4.4.5 Exame físico intraoral

##### 4.4.5.1 Índice CPOD

Para a avaliação da experiência de cárie nos dentes permanentes foi utilizado o índice CPOD em que “C” significa cariados; “P” perdidos, “O” obturados e “D” dentes. A fórmula utilizada para o cálculo é:

$$CPO - D = \frac{\text{dentes cariados} + \text{perdidos} + \text{obturados}}{\text{número de pacientes com dentes permanentes}}$$

Segundo as recomendações da organização mundial de saúde (WHO, 2013), a prevalência de cárie pode ser classificada da seguinte forma:

Quadro 4.1- Prevalência de cárie de acordo com os índices de CPOD

Prevalência	Muito Baixa	Baixa	Média	Alta	Muito Alta
Índice CPOD	0,0 a 1,1	1,2 a 2,6	2,7 a 4,4	4,5 a 6,5	$\geq 6,6$

Fonte: a autora.

#### 4.4.5.2 Índice periodontal comunitário IPC

O IPC foi preconizado para avaliar a condição periodontal quanto à higidez, presença de cálculo ou bolsa e sangramento nos participantes da pesquisa. O instrumento utilizado para sondagem é uma sonda específica denominada sonda IPC preconizada pela organização mundial de saúde. O exame foi feito por meio da sondagem do sulco gengival ou bolsa periodontal, mediante os critérios disponibilizados no manual do examinador, preconizado pelo Ministério da Saúde (Roncali, 2010).

Para realização do exame a cavidade bucal foi dividida em sextantes definidos pelos dentes: 18-14, 13-23, 24-28, 38-34, 33-43 e 44-48, de forma que a presença de dois ou mais dentes sem indicação de exodontia era pré-requisito ao exame de sextante. Sem isso o sextante foi cancelado do exame.

Alguns dentes foram utilizados como “dentes-índices” para avaliação periodontal dos sextantes:

Até 19 anos: dentes 16,11,26,36,31 e 46.

20 anos ou mais: 17,16,11,26,27,37,36,31,46 e 47.

O exame foi feito em pelo menos 6 pontos em cada um dos 10 dentes índices, nas superfícies vestibular e lingual, abrangendo as regiões mesial, média e distal.

É importante ressaltar que independentemente da quantidade de dentes examinados, apenas 6 anotações foram feitas; uma por sextante relativo à pior situação encontrada.

Quando não houvesse no sextante pelo menos dois dentes remanescentes e não indicados para extração, o sextante era cancelado, registrado um “X”.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados nos softwares BioEstat (versão 5.3) e Statistical Package for the Social Science (SPSS® for Windows, versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para testar a hipótese de normalidade das variáveis quantitativas, onde foi verificada distribuição não-paramétrica dos dados. Foi realizada análise descritiva dos dados através de frequências, média, desvio-padrão, mediana, valor mínimo e máximo. Na análise bivariada das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste de Associação Linear para determinar a associação entre as variáveis independentes e a presença e severidade de encefalopatia hepática. Na análise bivariada para variáveis quantitativas, foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn e o teste de Mann Whitney para comparação entre a distribuição dos dados entre variáveis independentes e os valores dos compostos nitrogenados mensurados em saliva e sangue. Para verificar a correlação entre os valores dos compostos nitrogenados em saliva e sangue, além da correlação desses compostos com as variáveis independentes, foi aplicada correlação de Spearman. Foram considerados estatisticamente significativos valores  $p \leq 0,05$ .



## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Trinta e nove pacientes foram coletados, entretanto, um paciente se enquadrou nos critérios de exclusão, restando 38 pacientes para totalizar a amostra. A idade média dos pacientes foi de 50,03 anos, variando entre 20 e 71 anos. O sexo masculino foi o mais frequente (68,4%) e os valores médios do MELD foram 16,89 (MELD de inclusão na fila de transplante) e 18,08 (MELD atual). A cirrose alcoólica, a hepatite C e a cirrose criptogênica foram as etiologias mais frequentes da cirrose (31,6%; 21,1%; 15,8% respectivamente) (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Dados clínicos e demográficos da amostra, MELD e causas da cirrose de indivíduos com hepatopatia crônica (n=38)

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>Idade em anos - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	50,03 $\pm$ 14,06/ RANK 20-71
<b>Sexo</b>	
Masculino	26 (68,4)
Feminino	12 (31,6)
<b>MELD inclusão na fila de transplante</b>	16,89 $\pm$ 3,99/ RANK 9-26
<b>MELD atual</b>	18,08 $\pm$ 4,86/ RANK 11-30
<b>Causa da cirrose</b>	
Cirrose alcoólica	12 (31,6)
Hepatite C	08 (21,1)
Cirrose criptogênica	06 (15,8)
Hepatite autoimune	04 (10,5)
Cirrose hepática por esteatose não alcoólica (NASH)	02 (5,3)
Budd-Chiari	02 (5,3)
Colangite Esclerosante Primária	01 (2,6)
Hepatite B	01 (2,6)
Esquistossomose	01 (2,6)
Cirrose Biliar Secundária	01 (2,6)

Fonte: a autora.

$\mu$  - média;  $\pm$  - desvio-padrão.

Todos os participantes da pesquisa apresentaram hipertensão portal como complicação decorrente da cirrose. As outras complicações mais comuns foram

hiperesplenismo (97,1%), colaterais portossistêmicos (92,1%), esplenomegalia (82,9%) e ascite (52,6%) (Tabela 5.2).

Os sinais e sintomas mais frequentes foram as coagulopatias (94,7%), fadiga (65,8%), edema (63,2%), icterícia (57,9%) e hemorragia digestiva alta (55,3%) (Tabela 5.3).

Tabela 5.2- Complicações da cirrose nos 38 pacientes do estudo

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>COMPLICAÇÕES DA CIRROSE</b>	
<b>Hirpertensão portal</b>	
Não	0 (0)
Sim	38 (100)
<b>Hiperesplenismo</b>	
Não	01 (2,9)
Sim	34 (97,1)
<b>Colaterais portossistêmicos</b>	
Não	03 (7,9)
Sim	35 (92,1)
<b>Esplenomegalia</b>	
Não	06 (17,1)
Sim	29 (82,9)
<b>Ascite</b>	
Não	18 (47,4)
Sim	20 (52,6)
<b>Peritonite Bacteriana</b>	
Não	34 (89,5)
Sim	04 (10,5)

Fonte: a autora.

Tabela 5.3- Sinais e sintomas nos 38 pacientes do estudo

<b>Variáveis</b>	<b>n(%)</b>
<b>SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS</b>	
<b>Fadiga</b>	
Não	13 (34,2)
Sim	25 (65,8)
<b>Edema</b>	
Não	14 (36,8)
Sim	24 (63,2)
<b>Icterícia</b>	
Não	16 (42,1)
Sim	22 (57,9)
<b>Hemorragia digestiva alta</b>	
Não	17 (44,7)
Sim	21 (55,3)
<b>Equimoses</b>	
Não	26 (68,4)
Sim	12 (31,6)
<b>Prurido</b>	
Não	30 (78,9)
Sim	08 (21,1)
<b>Náuseas</b>	
Não	31 (81,6)
Sim	07 (18,4)
<b>Vômitos</b>	
Não	32 (84,2)
Sim	06 (15,8)
<b>Angiomas</b>	
Não	35 (92,1)
Sim	03 (7,9)

Fonte: a autora.

As principais comorbidades sistêmicas desenvolvidas após o estabelecimento da cirrose hepática foram 5 (13,2%) pacientes com hepatocarcinomas, 5 (13,2%) com comprometimentos pulmonares e 5 (13,2%) com nefropatias. Além dessas, 2 (5,3%) pacientes desenvolveram diabetes, 2(5,3%) osteopenias e 1 (2,6%) cardiomiopatia.

Os valores médios dos compostos nitrogenados avaliados em sangue e saliva, assim como desvio padrão e medidas mínimas e máximas estão compilados na tabela a seguir (Quadro 5.1).

Quadro 5.1 - Análises laboratoriais de saliva e sangue dos pacientes cirróticos (n= 38)

<b>Amônia em saliva (<math>\mu\text{mol/L}</math>) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	596,81 $\pm$ 202,71/ RANK 288,18 - 1.069,09
<b>Amônia no sangue (<math>\mu\text{mol/L}</math>) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	659,88 $\pm$ 187,45/ RANK 151,82 - 909,09
<b>Óxido nítrico em saliva (U/L) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	20,06 $\pm$ 10,20/ RANK 5,55 - 41,04
<b>Óxido nítrico no sangue (U/L) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	6,44 $\pm$ 2,10/ RANK 4,35 - 15,27
<b>Ureia em saliva (mg/dL) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	34,72 $\pm$ 13,02/ RANK 16,12 - 85,15
<b>Ureia no sangue (mg/dL) - <math>\mu</math> (<math>\pm</math>)</b>	50,71 $\pm$ 12,93/ RANK 30,93 - 99,09

Fonte: a autora.

$\mu$  - média;  $\pm$  - desvio-padrão.

## 5.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL

Ao avaliar a experiência de cárie através do CPOD, foi constatado um índice de 15,24. Já com relação ao CPI, foi observado 3 sextantes hígidos em média por paciente, 1,07 de sextantes em média com sangramento à sondagem e 1,55 sextantes excluídos em média. Apenas um total de 9 sextantes apresentavam algum tártaro, 2 apresentavam bolsa de sondagem maior que 4 mm e menor que 6 mm. Além disso, dos 38 pacientes, apenas 1 era desdentado total, sendo que dos 37 dentados, 11 apresentaram algum grau de retração gengival importante.

### 5.3 ANÁLISES DESCRITIVAS SOBRE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Dentre os 38 pacientes, 17 não se enquadraram em nenhum dos critérios de West Haven e foram submetidos ao ICT para verificação de EH Mínima. Desses 17, apenas 4 (10,5%) apresentaram respostas “iscas” igual ou menor a 14, sendo considerados sem encefalopatia hepática, enquanto os outros 13 (34,2%) foram considerados com EH Mínima. Vinte e um (55,26%) pacientes apresentaram algum grau de EHWH. Dez (26,3%) se enquadraram no Grau I, 8 (21,1%) Grau II, e 3 (7,9%) Grau III. Descrevendo a EH segundo o preconizado pela ISHEN, verificamos que a maioria dos pacientes apresentavam EH encoberta (60,5%), seguidos pela EH aparente (29%), enquanto 4 (10,5%) não apresentaram nenhum sinal clínico ou psicométrico de EH (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Classificação de EH segundo os critérios atuais do ISHEN

<b>Severidade de encefalopatia</b>	<b>n(%)</b>
Sem Encefalopatia	04 (10,5)
Encefalopatia Hepática Encoberta	23 (60,5)
Encefalopatia Hepática Mínima*	13 (34,2)
Encefalopatia grau 1 **	10 (26,3)
Encefalopatia hepática Aparente	11 (29,0)
Encefalopatia grau 2**	08 (21,1)
Encefalopatia grau 3**	03 (7,9)

Fonte: a autora.

\* Diagnosticado através do ICT. \*\* Diagnosticados através do West Haven.

Quinze dos 38 pacientes (39,47%) utilizavam lactulose como tratamento de primeira escolha para EH, sendo que a utilização, em sua maioria, era feita dentre os pacientes que tinham EHWH (Tabela 5.5). Além disso, 8 desses pacientes utilizavam L- ornitidina-L-aspartato oral (Hepa Merz) como coadjuvante ao tratamento principal com lactulose.

Tabela 5.5 - Utilização de lactulose segundo a severidade da EH

Variáveis	Uso de Lactulose para Encefalopatia		p*
	Não μ/±	Sim μ/±	
<b>Graus de Encefalopatia</b>			
Sem encefalopatia	03 (75,0)	01 (25,0)	0,268*
Encefalopatia mínima	09 (69,2)	04 (30,8)	
West Heaven	11 (52,4)	10 (47,6)	

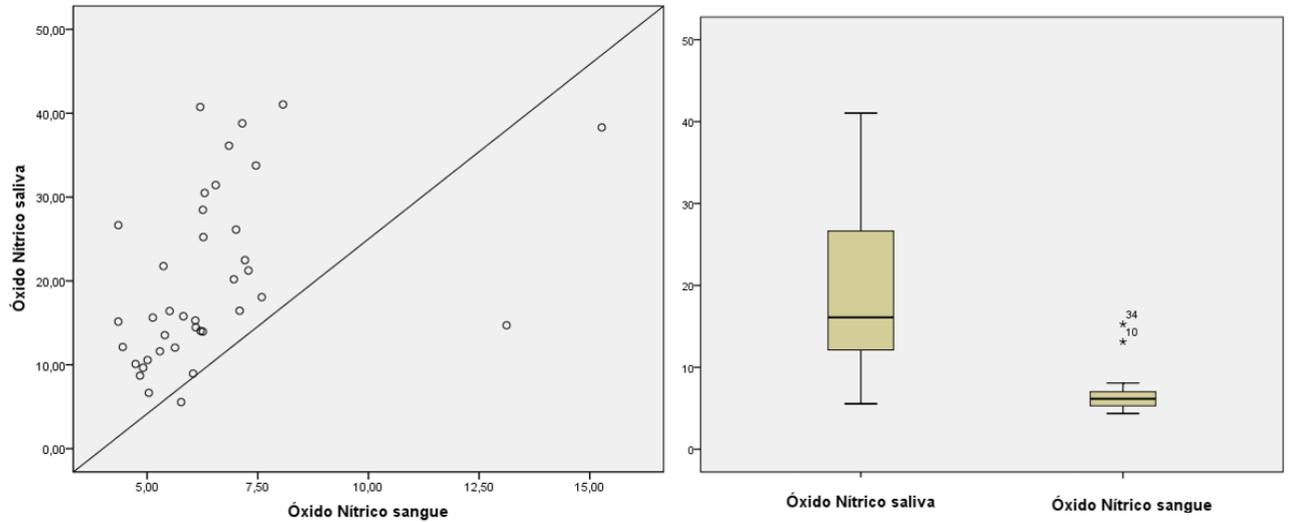
Fonte: a autora.

#### 5.4 ANÁLISES CORRELACIONAIS

Com a finalidade de verificar se existe correlação entre as concentrações sanguíneas e salivares de compostos nitrogenados de pacientes cirróticos em fila de transplante, foi executado o teste de correlação de Spearman.

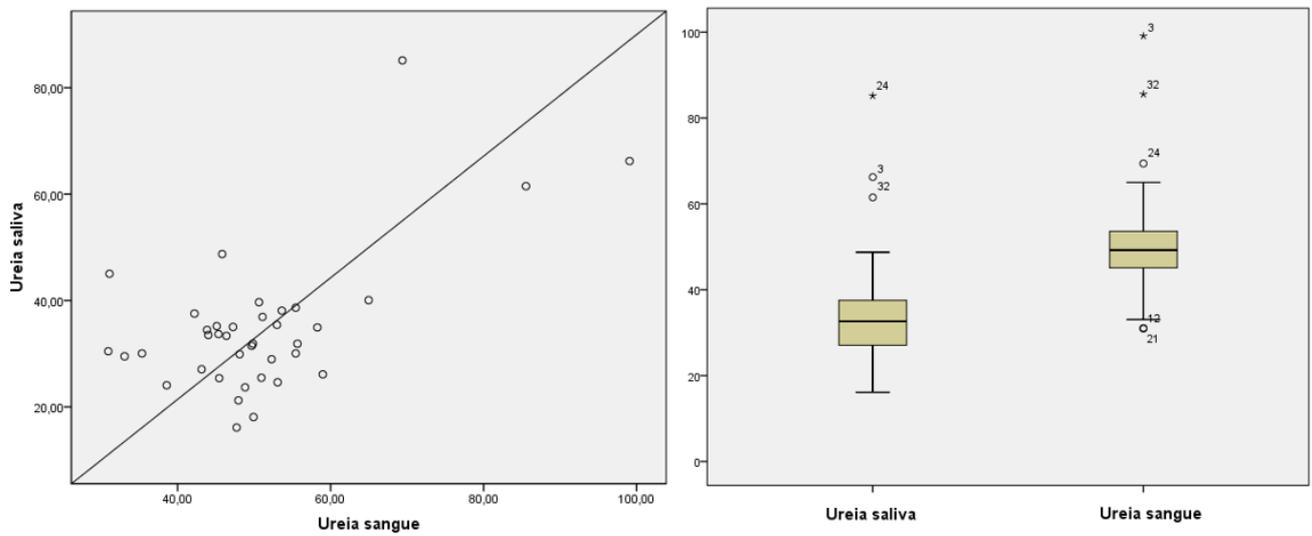
Dentre os compostos nitrogenados analisados, houve correlação positiva moderada apenas entre óxido nítrico sanguíneo e salivar ( $r_s = 0,630$ ,  $p < 0,001$ ). Já a ureia apresentou tendência a correlação positiva regular ( $r_s = 0,270$ ,  $p = 0,101$ ), enquanto a amônia a correlação negativa fraca ( $r_s = -0,087$ ,  $p = 0,605$ ) (Figuras 5.1, 5.2 e 5.3).

Figura 5.1 – Gráfico de dispersão e boxplot referente aos valores de óxido nítrico salivar e sanguíneo



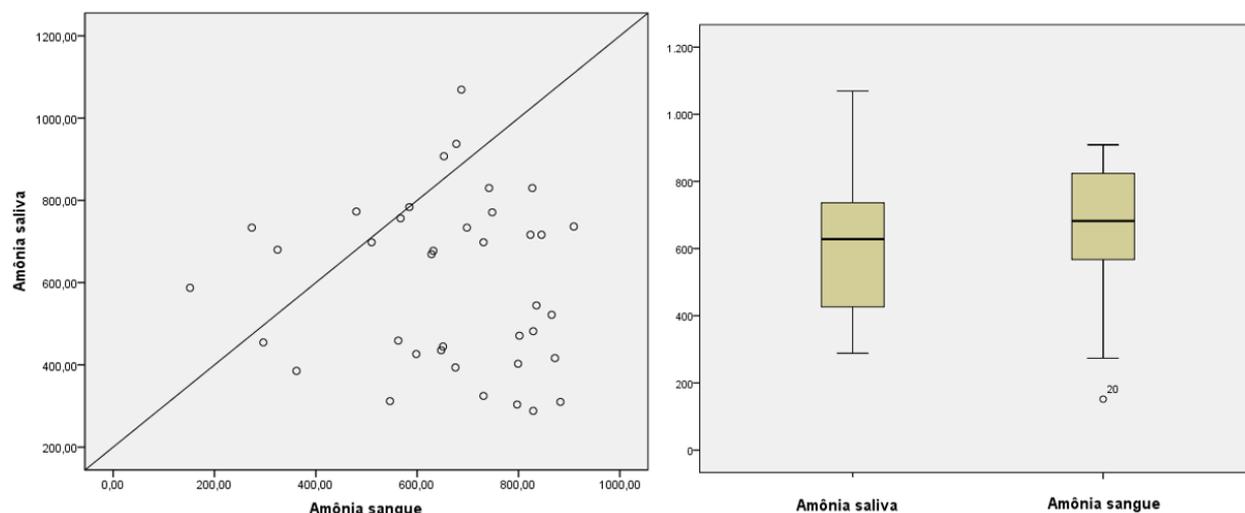
Fonte: a autora.

Figura 5.2 - Gráfico de dispersão e bloxplot referente aos valores de ureia salivar e sanguínea



Fonte: a autora.

Figura 5.3 - Gráfico de dispersão e bloxplot referente aos valores de amônia salivar e sanguínea



Fonte: a autora.

Os compostos nitrogenados, sanguíneos e salivares, foram correlacionados com as complicações, sinais e sintomas da cirrose em que poderiam apresentar papel desencadeador. Os valores médios de óxido nítrico salivar foram estatisticamente maiores nos pacientes que apresentaram equimoses quando comparado aos que não tinham tal alteração ( $p= 0,030$ ) e o mesmo ocorreu nos pacientes com ascite ( $p= 0,013$ ) (Tabela 5.6).

Ao correlacionar os compostos nitrogenados com as variáveis periodontais, não houve correlação estatisticamente significativa. Entretanto, foi notável os valores de ureia salivar maiores nos pacientes com retração gengival ( $p= 0,068$ ) (Tabela 5.7).

Como a EH é uma das principais complicações da cirrose e seu desenvolvimento, teoricamente, é o que está mais intimamente relacionado à presença de compostos nitrogenados, esses compostos foram avaliados em sangue e saliva dos pacientes cirróticos, de acordo com a presença e a severidade de EH. O valor médio de ureia sérica nos pacientes com algum grau de EH (West Haven), foram estatisticamente maiores que nos pacientes sem EH ( $p= 0,013$ ) (Tabela 5.8).

Ao correlacionar a severidade da EH com as complicações, sinais e sintomas da cirrose, foi observada associação estatisticamente significativa com a ascite e os colaterais portossistêmicos ( $p= 0,017$  e  $p= 0,040$  respectivamente) (Tabela 5.9). A severidade de EH também foi correlacionada com as variáveis periodontais, mas nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada (Tabela 5.10).



Tabela 5.6 - Correlação entre os compostos nitrogenados e as complicações, sinais e sintomas da cirrose

Variáveis	Amônia saliva (μmol/L)	Amônia sangue (μmol/L)	Óxido nítrico saliva (U/L)	Óxido nítrico sangue (U/L)	Ureia saliva (mg/dL)	Ureia sangue (mg/dL)
	μ/±	μ/±	μ/±	μ/±	μ/±	μ/±
<b>Colaterais portossistêmicos</b>						
Não	465,75 ± 105,84	566,36 ± 372,19	19,56 ± 10,38	5,11 ± 1,24	38,86 ± 8,57	45,35 ± 1,32
Sim	608,05 ± 205,94	667,89 ± 171,03	20,10 ± 10,34	6,56 ± 2,13	34,36 ± 13,36	51,17 ± 13,38
p	0,203	0,850	0,978	0,130	0,291	0,203
<b>Ascite</b>						
Não	594,74 ± 235,27	651,41 ± 170,33	15,05 ± 5,12	5,78 ± 0,89	32,04 ± 7,69	48,00 ± 6,77
Sim	598,68 ± 174,59	667,50 ± 205,76	24,57 ± 11,58	7,04 ± 2,66	37,13 ± 16,25	53,14 ± 16,47
p	0,815	0,492	<b>0,013</b>	0,065	0,465	0,630
<b>Edema</b>						
Não	535,65 ± 162,89	665,19 ± 183,43	20,21 ± 11,04	6,95 ± 2,60	36,03 ± 10,33	52,74 ± 16,75
Sim	632,49 ± 217,94	656,78 ± 193,59	19,97 ± 9,93	6,15 ± 1,74	33,95 ± 14,51	49,52 ± 10,31
p	0,198	0,928	0,952	0,238	0,238	0,256
<b>Hemorragia digestiva alta</b>						
Não	606,95 ± 214,71	663,69 ± 174,91	19,19 ± 9,22	6,08 ± 2,07	36,73 ± 17,34	48,99 ± 15,62
Sim	588,61 ± 197,43	656,79 ± 201,26	20,76 ± 11,11	6,74 ± 2,12	33,09 ± 8,17	52,09 ± 10,47

p	0,906	0,837	0,628	0,076	0,837	0,097
<b>Equimoses</b>						
Não	622,09 ± 218,16	635,73 ± 171,08	17,21 ± 8,13	6,18 ± 1,69	35,01 ± 13,89	49,98 ± 13,34
Sim	542,04 ± 158,94	712,19 ± 217,49	26,22 ± 11,79	7,02 ± 2,78	34,09 ± 11,42	52,29 ± 12,40
p	0,346	0,093	<b>0,030</b>	0,312	0,865	0,297

Fonte: a autora.

\* Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.7 - Correlação entre os compostos nitrogenados e as variáveis de condição periodontal

<b>Variáveis</b>	<b>Amônia saliva (μmol/L)</b>	<b>Amônia sangue (μmol/L)</b>	<b>Óxido nítrico saliva (U/L)</b>	<b>Óxido nítrico sangue (U/L)</b>	<b>Ureia saliva (mg/dL)</b>	<b>Ureia sangue (mg/dL)</b>
	<b>μ/±</b>	<b>μ/±</b>	<b>μ/±</b>	<b>μ/±</b>	<b>μ/±</b>	<b>μ/±</b>
<b>Retração Gengival</b>						
Não	595,80 ± 207,88	663,00 ± 192,41	20,83 ± 11,17	6,75 ± 2,45	32,36 ± 11,35	51,21 ± 13,75
Sim	615,62 ± 200,87	633,22 ± 179,30	18,94 ± 7,99	5,89 ± 0,56	39,01 ± 15,83	50,10 ± 11,13
p	0,550	0,583	0,868	0,378	0,068	0,829
<b>Sangramento à sondagem</b>						
Não	590,80 ± 233,17	612,94 ± 204,49	22,37 ± 9,87	6,65 ± 2,38	36,22 ± 12,06	55,48 ± 15,65
Sim	610,95 ± 179,66	689,18 ± 167,25	18,49 ± 10,48	6,37 ± 1,89	32,74 ± 13,82	47,16 ± 8,94
p	0,670	0,266	0,161	0,573	0,106	0,063
<b>Sangramento gengival espontâneo</b>						
Não	591,67 ± 210,02	665,95 ± 186,77	21,18 ± 10,46	6,67 ± 2,23	34,98 ± 14,06	51,17 ± 14,22
Sim	653,48 ± 169,92	593,18 ± 190,19	15,59 ± 8,35	5,63 ± 0,89	31,03 ± 3,40	49,13 ± 3,87
p	0,523	0,284	0,216	0,174	0,621	0,885

Fonte: a autora.

\* Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.8 - Correlação entre a média dos exames laboratoriais e a severidade da EH

Variáveis	Amônia saliva (μmol/L)	Amônia sangue (μmol/L)	Óxido nítrico saliva (U/L)	Óxido nítrico sangue (U/L)	Ureia saliva (mg/dL)	Ureia sangue (mg/dL)
<b>Severidade da Encefalopatia</b>						
Sem encefalopatia	525,91 ± 203,91	677,27 ± 259,45	15,48 ± 2,51	6,30 ± 1,38	38,93 ± 9,32	39,38 ± 9,79 <sup>a</sup>
Encefalopatia mínima	671,47 ± 203,96	671,33 ± 191,75	20,40 ± 9,82	6,08 ± 1,04	30,77 ± 5,47	46,14 ± 7,57 <sup>a</sup>
West Haven	564,11 ± 203,91	649,48 ± 180,51	20,72 ± 11,36	6,69 ± 2,66	36,36 ± 16,31	55,69 ± 13,97 <sup>b</sup>
p*	0,315	0,784	0,927	0,929	0,323	<b>0,013</b>

Fonte: a autora.

\* Teste Kruskal-Wallis. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa para o Pós-teste de Dunn (p<0,05).

Tabela 5.9 - Correlação entre a severidade da EH e as complicações sinais e sintomas da cirrose

<b>Severidade da Encefalopatia</b>	<b>Sem encefalopatia</b>	<b>Encefalopatia mínima</b>	<b>West Haven</b>	<b>p*</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Colaterais portossistêmicos</b>				
Não	01 (25,0)	02 (15,4)	00 (0,0)	<b>0,040</b>
Sim	03 (75,0)	11 (84,6)	21 (100,0)	
<b>Ascite</b>				
Não	03 (75,0)	09 (69,2)	06 (28,6)	<b>0,017</b>
Sim	01 (25,0)	04 (30,8)	15 (71,4)	
<b>Edema</b>				
Não	02 (50,0)	06 (46,2)	06 (28,6)	0,267
Sim	02 (50,0)	07 (53,8)	15 (71,4)	
<b>Hemorragia digestiva alta</b>				
Não	02 (50,0)	08 (61,5)	07 (33,3)	0,215
Sim	02 (50,0)	05 (38,5)	14 (66,7)	
<b>Equimoses</b>				
Não	03 (75,0)	10 (76,9)	13 (61,9)	0,406
Sim	01 (25,0)	03 (23,1)	08 (38,1)	

Fonte: a autora.

\* Teste Associação Linear

Tabela 5.10 - Correlação entre a severidade da EH e as e as variáveis de condição periodontal

<b>Severidade de Encefalopatia</b>	<b>Sem encefalopatia</b>	<b>Encefalopatia mínima</b>	<b>West Heaven</b>	<b>p*</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Retração Gengival</b>				
Não	04 (100,0)	09 (69,2)	14 (66,7)	0,278
Sim	00 (0,0)	04 (30,8)	07 (33,3)	
<b>Sangramento à Sondagem</b>				
Não	01 (25,0)	07 (53,8)	10 (47,6)	0,654
Sim	03 (75,0)	06 (46,2)	11 (52,4)	
<b>Sangramento Gengival Espontâneo</b>				
Não	04 (100,0)	12 (92,3)	16 (76,2)	0,133
Sim	00 (0,0)	01 (7,7)	05 (23,8)	

Fonte: a autora.

\* Teste Associação Linear

Os valores médios de MELD foram estatisticamente maiores nos pacientes que apresentaram EH aparente, quando comparado aos pacientes com EH encoberta ( $p= 0,021$ ) (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 - Correlação entre o MELD atual com a severidade de EH

Variáveis	MELD atual	p
<b>Severidade de Encefalopatia</b>		
Sem Encefalopatia <sup>1</sup>	18,00 ± 2,16 <sup>a,b</sup>	
Encefalopatia Hepática Encoberta <sup>1</sup>	16,52 ± 4,31 <sup>a</sup>	
Encefalopatia Hepática Mínima*	15,62 ± 3,48	
Encefalopatia grau 1**	17,70 ± 5,16	<b>0,021</b>
Encefalopatia hepática Aparente <sup>1</sup>	21,36 ± 5,24 <sup>b</sup>	
Encefalopatia grau 2**	21,13 ± 4,76	
Encefalopatia grau 3**	22,00 ± 7,55	

Fonte: a autora.

<sup>1</sup>Teste Kruskal-Wallis. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa para o Pós-teste de Dunn ( $p<0,05$ ). \*Diagnosticado através do ICT. \*\*Diagnosticados através do West Haven.







## 6 DISCUSSÃO

Dados relatados nesse estudo, como a maior frequência do sexo masculino e idade média acima dos 50 anos, corroboraram com os dados descritos na literatura para pacientes cirróticos em fila de transplante Hepático (Schuppan; Afdhal, 2008; Kim et al., 2019). O valor médio do MELD (18,08) e a cirrose descompensada em mais da metade dos indivíduos avaliados, evidenciaram um quadro avançado de cirrose, o que aumenta consideravelmente os riscos de mortalidade nesses pacientes (27% em até 3 meses), caso não realizem o transplante hepático (Freeman et al., 2004). As etiologias mais frequentes foram a cirrose alcoólica e hepatite C, responsáveis em conjunto pela maioria dos pacientes em estágio final de doença (52,7%), indo também de encontro ao relatado na literatura (Iannou et al., 2018; Papadopoulos et al., 2010).

Recentemente, no relatório anual sobre fígado, Kim e colaboradores relataram que desde 2014, tem havido diminuição nos pacientes com hepatite C em fila de transplante nos EUA (Kim et al., 2019). Ao compararmos a porcentagem de pacientes com hepatite C do nosso estudo (21,1%), com os dados do último trabalho retrospectivo (2002 a 2017) também realizado no CAPE, no qual 40,18% dos pacientes tinham hepatite C (Medina et al., 2018), essa redução também é observada. A diminuição global dessa doença, possivelmente se deve a políticas públicas de conscientização da população, a respeito da prevenção e das vias de transmissão. Evidentemente que em países subdesenvolvidos como no Brasil, essa diminuição aconteça de forma mais lenta.

A redução da capacidade de detoxificação da amônia em indivíduos cirróticos, propulsiona quadros de hiperamonemia (Savlan et al., 2014), ultrapassando os valores normais de amônia sérica que variam de 22 a 66  $\mu\text{mol/L}$ . Acima de 100  $\mu\text{mol/L}$ , o sistema nervoso central fica exposto a possíveis toxicidades, entretanto, concentrações até 500  $\mu\text{mol/L}$  podem não revelar anormalidades neurológicas ou eletroencefalográficas (Diaz et al., 1995; De las Heras et al., 2017; Adeva et al., 2012). No que concerne as mensurações de amônia em nosso estudo, os valores séricos médios foram altos (659,88  $\pm$ 187,45). É compreensível que assim seja, uma vez que a maior parte dos

pacientes apresentavam algum tipo de EH (34,2% EH Mínima e 55,3% algum grau de West Haven) e apenas 39,47% da nossa amostra utilizava a lactulose como medicamento para a diminuição sérica desse composto (Guillén; Gutiérrez, 2006).

Influências exógenas, como a atividade metabólica da microflora oral, são capazes de influenciar indiretamente as concentrações de amônia salivar. A representatividade desse composto na saliva, também depende da difusão passiva da amônia através das glândulas salivares (Martinez Rivera, 2017). É plausível que tais alterações tenham influenciado na falta de correlação entre esse composto na saliva e no sangue dos pacientes cirróticos do nosso estudo.

Os valores médios de ureia sérica em nosso estudo (50,71 mg/dl  $\pm$  12,93), foram mais altos que valores de referência (17 a 45 mg/dl – valores cedidos pelo fabricante do kit utilizado para analisar ureia). Esse fato nos instigou a pensar em possíveis alterações renais, devido à relação bem estabelecida desse composto como marcador de função renal (Lau; Vaziri, 2017). Curiosamente, ao analisar o gráfico de box plot referente à ureia, verificamos que um dos outliers (posição 24), apresentou 69,39 mg/dl de ureia sérica, desenvolveu nefropatia pós-cirrótica e era diabético tipo 2 (previamente à cirrose). Além disso, os outros outliers (posição 3 e 32) apresentavam valores ainda mais extremos de ureia sérica, (99,09 mg/dl e 85,54mg/dl respectivamente) e também eram diabéticos tipo 2 previamente à cirrose. A diabetes, por sua vez, também pode ser um motivo para o desenvolvimento da uremia, já que a nefropatia é uma das principais comorbidades microvasculares dessa doença (Flyvbjerg, 2017). Sendo assim, é possível que alterações como a diabetes e nefropatia, tenham influenciado os valores de ureia sérica dos pacientes cirróticos.

Recentemente, em trabalho sobre varizes sublinguais em pacientes cirróticos realizado por nosso grupo, dados em vias de publicação evidenciaram correlação moderada positiva entre a ureia salivar e sérica de pacientes cirróticos ( $r= 0,627$   $p< 0,001$ ), entretanto, no presente estudo não obtivemos tal correlação ( $r= 0,270$   $p= 0,101$ ). Os dados encontrados em trabalho anterior, somados à tendência de correlação positiva, evidenciada no gráfico de dispersão referente aos valores de ureia salivar e sanguínea, indicam que esse composto na saliva deve ser melhor estudado.

O óxido nítrico pode ser sintetizado tanto endogenamente, através da atividade da NOS, quanto pela atividade metabólica de bactérias orais específicas, que agem através de todo trato gastrointestinal utilizando o nitrato presente nas comidas, para produzir o ON de forma exógena (Bescós et al., 2012; Clodfelter et al., 2015; Lundberg et al., 2008). Nossa metodologia de mensuração do ON através da atividade da NOS, não acessou, portanto, a produção de ON sérico exógena. Entretanto, com relação a saliva, é possível que tenha havido alguma interferência nos valores médios finais do ON medido, uma vez que até 25% do nitrato que normalmente é excretado na urina, pode ser absorvido pelas glândulas salivares, chegando a concentrações de até 20 vezes maiores na saliva (Lundberg; Govoni, 2004). Pode essa ser a causa dos valores médios de ON mais elevados na saliva, do que no sangue dos pacientes estudados. Ainda assim, a correlação estatística encontrada entre os valores desse composto na saliva e no sangue foi moderada ( $r_s = 0,630$ .  $p < 0,001$ ).

As condições de saúde bucal dos participantes do estudo, foram condizentes com o último levantamento de pesquisa nacional de saúde bucal, SB Brasil 2010 (Roncali, 2010), sendo que a idade média da nossa amostra estudada ( $50,03 \pm 14,06$ ), permitiram comparações com a faixa etária de 35 a 44 anos. A experiência de cárie relatada no SB Brasil (16,75) foi considerada alta, segundo o preconizado pela OMS (WHO, 2013), assim como o índice observado em nosso trabalho (15,24).

A encefalopatia hepática impacta negativamente na sobrevida dos pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, devido a sua complexidade nas alterações neuropsicológicas e cognitivas. Entre 29 e 80% dos pacientes cirróticos desenvolvem o primeiro estágio da encefalopatia, conhecido como EH Mínima (Amodio et. al., 2004; Stewart; Smith, 2007; Dhiman; Chawla, 2009). A importância diagnóstica nessa fase inicial, se dá principalmente por ser um sinal para as formas mais severas dessa complicação, muitas vezes marcando a transição de um paciente compensado para descompensado, evolução que por si só, diminui a sobrevida do cirrótico de 12 para 2 anos em média, caso não sejam submetidos ao transplante (D' Amico et al., 2006).

Dentre os trabalhos que tinham por finalidade acessar a EH em pacientes cirróticos e avaliar algum dos compostos nitrogenados que avaliamos em nosso estudo, apenas um deles não realizou nenhum teste para verificar a EH Mínima (Ong et al., 2003), enquanto nos outros 3 estudos foi aplicado um teste neuropsicológico para essa verificação (Kramer et al., 2000; Nicolao et al., 2003; Papadopoulos et al., 2010). Ressalta-se nesse ponto que, mesmo testando a EH Mínima, Nicolao e Kramer não tiveram nenhum paciente com essa alteração em seus estudos.

A correlação entre amônia sérica e a EH, foi testada nesses 4 estudos anteriormente citados e, ainda assim, os resultados obtidos não levaram a um consenso quanto ao real impacto da amônia nos diferentes graus de EH. Dentre eles, 2 relataram correlação estatisticamente significativa desse composto com a severidade da EH (Ong et al., 2003; Nicolao et al., 2003). Já Papadopoulos encontrou correlação entre a presença de EH (valores de amônia estatisticamente maiores em pacientes com EH comparado aos sem EH), mas nada em relação à severidade (Papadopoulos et al., 2010).

Algo importante como a utilização de medicações para EH, deve ser levado em conta ao avaliar amônia nos diferentes graus de EH em pacientes cirróticos, uma vez que o princípio ativo da maioria dessas medicações envolve aumento da detoxificação e excreção desse composto. No estudo de Ong, do total de 121 pacientes cirróticos, eles relataram que apenas 64 utilizavam lactulose como medicação para EH, sem citar quais eram esses pacientes. Já no estudo de Nicolao, dos 42 pacientes, os 27 que tinham algum grau de EHW (Grau I, II, III E VI), utilizavam dissacarídeos não absorvíveis. Papadopoulos et al. (2010) por sua vez, relataram que todos os pacientes com EH aparente (Grau II, III E IV) dos 67 estudados, tratavam a EH com dissacarídeo não absorvível.

Certamente que a falta de padronização quanto ao tratamento de EH influenciou nos resultados referentes à amônia sérica nesses estudos. A metodologia capaz de acessar os valores reais de amônia nesses pacientes, deveria ser feita previamente à introdução medicamentosa para EH, eliminando um viés importante encontrado em todos os trabalhos anteriormente relatados. Em nosso trabalho, os pacientes já haviam sido previamente medicados para EH, e chegavam para avaliação em um estágio já avançado da doença,

impossibilitando que a coleta de sangue e saliva fossem feitas antes e influenciando na correlação entre esses compostos com a EH. Além disso, apesar da falta de significância estatística ( $p= 0,784$ ), os valores médios de amônia sérica menores nos pacientes com EHWH, reforçam a influência da utilização da lactulose em nossos pacientes, uma vez que esse era o grupo que mais fazia uso de tal medicação.

Enquanto no estudo de Ong et al. (2003) os pacientes foram separados em 5 grupos (sem EH, com EH grau I, II, III e IV), evidenciando uma concentração média de amônia sérica crescente entre os grupos, Nicolao separou seus pacientes em 3 diferentes grupos (sem EH, com EH grau I e II, com EH grau III e IV) e, igualmente, encontrou valores séricos estatisticamente crescentes desse composto. Papadopoulos et al. (2010) não encontraram significância nos 4 grupos estruturados (sem EH, com EH Mínima, com EH grau I e II, com EH grau III e IV).

Nosso trabalho teve um número amostral pequeno, e conseqüentemente com poucos pacientes por grupo (Sem EH, EH Mínima, EHWH), o que pode ter impactado especificamente nessa correlação entre a presença e severidade de EH com os compostos nitrogenados. Entretanto, nosso cálculo amostral foi feito considerando, não somente o sangue, mas também a plausibilidade biológica da saliva, para que pudéssemos tanger o objetivo principal desse trabalho.

No estudo de Kramer et al. (2000), mensuraram a ureia sérica através dos valores de "Blood Urea Nitrogen" (BUN), mas não encontrou correlação estatisticamente significativa com os diferentes graus de EH. Já em nosso trabalho, os valores médios de ureia sérica, foram estatisticamente maiores nos pacientes com EHWH, quando comparado aos sem EH, e aos com EH Mínima ( $p= 0,013$ ). Uma vez que a lactulose age aumentando as taxas de excreção de amônia e a ureia é produto final desse composto, é relevante que a utilização de lactulose seja padronizada para verificar também os níveis séricos desse composto. No estudo de Kramer et al. (2000), todos os pacientes utilizavam lactulose, mas no nosso, a maioria dos que faziam uso dessa medicação pertenciam ao grupo com EHWH (47,6%), possivelmente influenciando nossos resultados.

O único estudo que relacionou o óxido nítrico às severidades de EH, foi o de Papadopoulos et al. (2010). Ele relatou valores médios de ON sérico menores

nos pacientes que não tinham EH, quando comparado aos que tinham EHWH ( $p=0,000$ ) ou aos que tinham EH Mínima ( $p=0,002$ ), concluindo que esse composto se relaciona com a presença da EH Mínima e EHWH. Com relação à severidade da EH, ele observou que valores séricos de ON aumentaram de acordo com piora da EH ( $p<0,05$ ). Nenhuma dessas correlações foi observada em sangue ou saliva no nosso estudo. É possível que diferenças quanto a metodologia de mensuração do ON tenham influenciado nessa questão, já que mensuramos o ON através da atividade enzimática da NOS, enquanto eles verificaram o ON sanguíneo através dos metabólitos desse composto (nitrito e nitrato), pela reação de Griess.

Os pacientes cirróticos de nosso estudo, foram mais acometidos pela ascite (0,017) e pelos colaterais portossistêmicos (0,040), quanto mais severa fosse a EH. Essa correlação evidencia que a severidade da EH piorou com a exacerbação do quadro clínico dos pacientes cirróticos do nosso estudo, uma vez que essas complicações estão presentes somente em pacientes em estágio de cirrose descompensada (D' Amico et al., 2006). Outra observação importante nesse sentido, é que os valores médios de ON sérico também foram maiores nos pacientes com EHWH comparado aos sem EH. Apesar de esse aumento não ter sido estatisticamente significativo com relação ao ON ( $p=0,929$ ), sabe-se que esse composto é um dos principais vasodilatadores endógenos presentes no processo de hipertensão portal, que dá início a toda cascata de complicações na cirrose (Sogni et al., 1995), bem como é indispensável para o estabelecimento da ascite e dos colaterais portossistêmicos (El Sherrif et al., 2008; Wong, 2012; Møller; Bendtsen, 2015).

Ao correlacionar complicações, sinais e sintomas da cirrose aos compostos nitrogenados sanguíneos e salivares, observamos que o ON foi o que mais apresentou correlações estatisticamente significativas, ou muito próximas à significância. Os valores aumentados de ON sérico nos indivíduos que tinham hemorragia digestiva e ascite ( $p=0,076$  e  $p=0,065$ ), exaltam novamente a capacidade vasodilatadora desse composto (Sogni et al., 1995). Uma vez que encontramos correlação positiva e moderada entre esse composto sanguíneo e salivar, é possível que os valores médios de ON salivar, estatisticamente maiores nos pacientes com ascite e equimose ( $p=0,013$  e  $p=0,030$  respectivamente), também reflitam a atividade inerente à essa molécula, já que processos

hemorrágicos em capilares sanguíneos ou vasos maiores, são influenciados pela vasodilatação.

Avaliando as correlações feitas entre condição bucal dos pacientes do estudo, não foi possível traçar o real impacto da amônia salivar dos pacientes cirróticos, já que, como explanado anteriormente, boa parte dos pacientes já utilizavam lactulose. Apesar disso, os valores de amônia salivar extremamente elevados, podem explicar algumas características periodontais encontradas nesses pacientes. Estudos anteriores realizados por nosso grupo, revelaram que a periodontite em pacientes cirróticos é mais prevalente e mais severa que em pacientes normorreativos, apresentando valores médios mais altos de perda de inserção e recessão gengival (Di Profio et al., 2018). Sabe-se que altos níveis salivares de amônia podem aumentar a permeabilidade do epitélio sulcular, devido à citotoxicidade dessa molécula, aumentando a vasão para substâncias tóxicas através do epitélio (Singer; Kleinberg, 1978; Slots; Genko, 1984). Sabe-se também que os valores de ureia no sulco gengival de pacientes com doenças periodontais, é mais elevado do que em pacientes normorreativos, e ainda mais aumentado em pacientes diabéticos (Dibdin; Dawes, 1998).

Os valores médios de ureia salivar, mais altos em pacientes cirróticos com retração gengival do que nos que não tinham retração ( $p= 0,068$ ), pode assim ser explicado, já que a concentração alta de amônia salivar nos pacientes cirróticos, aumenta a permeabilidade no epitélio do sulco e eles ficam vulneráveis ao efeito cáustico da ureia na cavidade oral, levando à perda de inserção gengival. A diabetes dificilmente teve grande impacto na retração gengival desses pacientes, já que dos onze pacientes que tinham retração gengival, apenas 2 eram diabéticos.

Relacionado à progressão da doença, Papadopoulos et al. (2010) foram os únicos que verificaram correlação entre a presença de EH e os valores mais altos de MELD. Em nosso estudo, observamos valores de MELD estatisticamente mais altos em pacientes com EH aparente, do que nos com EH encoberta ( $p= 0,021$ ). Esses fatos relatam uma correlação entre piora da doença com a presença e severidade de EH. Apesar de compreensível, já que a piora da doença hepática naturalmente se relaciona com quadros de descompensação e complicações decorrentes a ela, mais estudos nesse sentido precisam ser feitos.

Uma vez que o nosso objetivo principal foi quantificar essas concentrações de compostos nitrogenados e verificar como esses se relacionam com os diferentes graus de EH, um futuro trabalho capaz de adequar as considerações altamente relevantes citadas nesse trabalho, associado a um grupo controle, poderá ser de grande valia na verificação da saliva como um método diagnóstico auxiliar na encefalopatia hepática.

## 7 CONCLUSÕES

O único composto nitrogenado que se correlacionou com a severidade da EH foi a ureia sanguínea;

Houve correlação moderada entre o ON sanguíneo e salivar;

Os pacientes cirróticos que tinham ascite e equimose apresentaram valores estatisticamente maiores de ON salivar.







**REFERÊNCIAS<sup>1</sup>**

Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2159-68. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.050.

Adeva MM, Souto G, Blanco N, et al. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012 Nov;61(11):1495-511. doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.007.

Ali AA, Badawy AM, Sonbol AA, et al. Study of the relationship between blood ammonia level and esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Afro-Egypt Infec Endem Dis*. 2015;59(2):78-85. doi:10.21608/aeji.2015.17816.

Amodio P, Montagnese S, Gatta A, et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec;19(3-4):253–67.

Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;28(5):783-92. doi:10.1111/jgh.12142.

Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1591-1600.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.021.

Bajaj JS, Saeian K, Christine MS, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1175-83. doi: 10.1002/hep.23128.

Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102:754–60.

Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, et al. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1012–7.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):1122-32. doi: 10.1002/hep.26309.

Bajaj JS. Current and future diagnosis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2010 Mar;25(1):107-10. doi: 10.1007/s11011-010-9176-z.

Bajaj JS. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Apr;33(7):739-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x.

Barnhart HX, Haber M, Song J. Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. *Biometrics*. 2002 Dec;58(4):1020-7.

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 25;362(12):1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893.

Bescós R, Sureda A, Tur JA, et al. The effect of nitric-oxide-related supplements on human performance. *Sports Med*. 2012 Feb 1;42(2):99-117. doi:10.2165/11596860-000000000-00000.

Bittencourt PL, Strauss E, Terra C, et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1ª reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2011;30:10-34.

Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008; 48 (Suppl 1):S68–S92. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.021.

Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int*. 2009 Jul;29(6):783-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02034.x.

Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 7;19(1):26-34. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.26.

Clodfelter WH, Basu S, Bolden C, et al. The relationship between plasma and salivary NOx. *Nitric Oxide*. 015 May 1;47:85-90. doi: 10.1016/j.niox.2015.04.003.

Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011 May;54(5):1030-40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.015.

Curioso WH, Monkemuller KE. Neomycin should not be used to treat hepatic encephalopathy. *BMJ.* 2001 Jul 28;323(7306):233.

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31.

Damm TW, Kramer DJ. The liver in critical illness. *Crit Care Clin.* 2016 Jul;32(3):425-38. doi: 10.1016/j.ccc.2016.02.002.

Dasanayake AP, Warnakulasuriya S, Harris CK, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Tooth decay in alcohol abusers compared to alcohol and drug abusers. *Int J Dent.* 2010;2010:786503. doi: 10.1155/2010/786503.

Dawes C. Circadian rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. *J Physiol.* 1975 Jan;244(2):535-48. doi:10.1113/jphysiol.1975.sp010811.

De Las Heras J, Aldámiz-Echevarría L, Martínez-Chantar ML, et al. An update on the use of benzoate, phenylacetate and phenylbutyrate ammonia scavengers for interrogating and modifying liver nitrogen metabolism and its implications in urea cycle disorders and liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Apr;13(4):439-448. doi: 0.1080/17425255.2017.1262843.

Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28:5-16. 2009 Jan-Feb;28(1):5-16. doi: 10.1007/s12664-009-0003-6.

Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;25(6):1029-41. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06318.x.

Di Profio B, Inoue G, Marui VC, et al. Periodontal status of liver transplant candidates and healthy controls. *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1383-9. doi: 10.1002/JPER.17-0710.

Diaz J, Tornel PL, Martinez P. Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion. *Clin Chem*. 1995 Jul;41(7):1048.

Dibdin GH, Dawes C. A mathematical model of the influence of salivary urea on the pH of fasted dental plaque and on the changes occurring during a cariogenic challenge. *Caries Res*. 1998;32(1):70-4.

DuPont HL. Biologic properties and clinical uses of rifaximin. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Feb;12(2):293-302. doi: 10.1517/14656566.2011.546347.

El-Kalla F, Mansour L, Kobtan A, et al. Blood ammonia level correlates with severity of cirrhotic portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Jul 29;2018:9067583. doi: 10.1155/2018/9067583.

El-Sherif AM, Abou-Shady MA, Al-Bahrawy AM, et al. Nitric oxide levels in chronic liver disease patients with and without oesophageal varices. *Hepatol Int*. 2008 Sep;2(3):341-5.

Elzeftawy A, Mansour L, Kobtan A, et al. Evaluation of the blood ammonia level as a non-invasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Jan;30(1):59-65. doi: 10.5152/tjg.2018.17894.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the Working Party at the World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716-21.

Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2017 May;13(5):311-8. doi: 10.1038/nrneph.2017.31.

Freeman RB Jr, Wiesner RH, Roberts JP, et al. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 9:114-31.

González-Abraldes J, García-Pagán JC, Bosch J. Nitric oxide and portal hypertension. *Metab Brain Dis*. 2002 Dec;17(4):311-24.

Guggenheimer J, Egtesad B, Close JM, Shay C, Fung JJ. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2007 Feb;13(2):280-6.

Guillén JCQ, Gutiérrez JMH. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta*. 2006 Mar; 365:1-8.

Gupta D, Ingle M, Shah K, et al. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis*. 2015 Jul;16(7):400-7. doi: 10.1111/1751-2980.12248.

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):756-62.

Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):767-76.

Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*. 2018 Sep 27;13(9):e0204412. doi: 10.1371/journal.pone.0204412.

Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):927-34.

Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014 May;18(2):281-91. doi: 10.1016/j.cld.2013.12.001.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.

Khondaker MFA, Ahmad N, Al-Mahtab M, et al. Correlation between blood ammonia level and esophageal varices in patients with cirrhosis of liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2013; 3: 10-14. 10.5005/jp-journals-10018-1053.

Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19 Suppl 2:184-283. doi: 10.1111/ajt.15276.

Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2000;31:30-4.

Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in

patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrol.* 2016 Jan 16;17:10. doi: 10.1186/s12882-016-0222-x.

Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017 Jan 1;131(1):3-12.

Lins L, Bittencourt PL, Evangelista MA, et al. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):1319-21.

Lubel JS, Angus PW. Modern management of portal hypertension. *Intern Med J.* 2005 Jan;35(1):45-9.

Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2004 Aug 1;37(3):395-400.

Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Feb;7(2):156-67. doi:10.1038/nrd2466.

Martínez-Rivera JI, Xibillé-Friedmann DX, González-Christen J, et al. Salivary ammonia levels and *Tannerella forsythia* are associated with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Clin Exp Dent Res.* 2017 Jun 7;3(3):107-114. doi:10.1002/cre2.68.

Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of portal hypertension and esophageal varices. *Int J Hepatol.* 2012;2012:895787. doi: 10.1155/2012/895787.

Medina JB, Andrade NS, de Paula Eduardo F, et al. Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Dec;47(12):1543-9. doi: 10.1016/j.ijom.2018.04.007.

Mohammed NA, Abd El-Aleem S, Appleton I, Maklout MM, Said M, McMahon RF. Expression of nitric oxide synthase isoforms in human liver cirrhosis. *J Pathol.* 2003 Aug;200(5):647-55.

Møller S, Bendtsen F. Cirrhotic multiorgan syndrome. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3209-25. doi: 10.1007/s10620-015-3752-3.

Mullen KD, Ferenci P, Bass NM, Leevy CB, Keeffe EB. An algorithm for the management of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2007;27 (suppl 2):32–47.

Nencki M, Pawlow JP, Zaleski J. Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren. *Arc Experiment Pathol nd Pharmakol.* 1895 Dec;37(1):26–51.

Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003 Apr;38(4):441-6.

Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2018 Sep;8(3):262-71. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.001.

Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1236-40.

Olbrisch ME, Benedict SM, Ashe K, Levenson JL. Psychological assessment and care of organ transplant patients. *J Consult Clin Psychol.* 2002 Jun;70(3):771-83.

Oliveira RLB, Cavalcanti AR, Lyra TG et al. Encefalopatia hepática. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2007 Mar-Abr; 26(2):41-54

Olson JC. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology, and prognostication. *Crit Care Clin.* 2016 Jul;32(3):301-9. doi: 10.1016/j.ccc.2016.02.001.

Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114:188–93.

Papadopoulos N, Soultati A, Goritsas C, et al. Nitric oxide, ammonia, and CRP levels in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: is there a connection? *J Clin Gastroenterol.* 2010 Nov-Dec;44(10):713-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d47f71.

Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 May;30(3):265-71. doi: 10.1097/MOG. 0000000000000066.

Roncalli AG. Projeto SB Brasil 2010: elemento estratégico na construção de um modelo de vigilância em saúde bucal [editorial]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(3):428-9. doi:10.1590/S0102-311X2010000300001.

Sakamoto M, Perry W, Hilsabeck RC, et al. Assessment and usefulness of clinical scales for semiquantification of overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012 Feb;16(1):27-42. doi: 10.1016/j.cld.2011.12.005.

Sakthivel H, Sahoo AK, Chinnakkulam Kandhasamy S, et al. Comparison of Endoscopic Variceal Ligation with Endoscopic Sclerotherapy for Secondary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage: A Randomized Trial. *Cureus*. 2018 Jul 13;10(7):e2977. doi: 10.7759/cureus.2977.

Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, et al. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008 May; 134:1715-28. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.007.

Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Concise review of current concepts on nomenclature and pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(2):75-81. doi: 10.1016/j.medici.2014.06.008.

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, et al. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:996–1003. 2011 Jun;26(6):996-1003. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06596.x.

Sharma P. Minimal hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2009 Nov;57:760-3.

Singer DL, Kleinberg I. Ammonia and urea content of human incisor tooth plaque. *Arch Oral Biol*. 1978;23(12):1083-7.

Slots J, Genko RJ. Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human disease: Virulence factors in colonization, survival and tissue destruction. *J Dent Res*. 1984 Mar;63(3):412- 21.

Sogni P, Moreau R, Gadano A, et al. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol*. 1995 Aug;23(2):218–24.

Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;4(12), 677–85.

Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterol*. 2009 Mar 17;9:21. doi: 10.1186/1471-230X-9-21.

Thiel VE, Audus KL. Nitric oxide and blood-brain barrier integrity. *Antioxid Redox Signal*. 2001 Apr;3(2):273-8.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210.

Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):768–73.

WHO. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva: WHO; 2013.

Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):170.

Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;27(1):11-20. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06925.x.

Yu H, Chen Y, Jiang P. Prognostic value of hepatic encephalopathy for survival of patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2019 May 9. pii: S1665-2681(19)30058-4.







APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**“Avaliação sanguínea e salivar de compostos nitrogenados em pacientes cirróticos com e sem encefalopatia hepática”.**

---

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Karem López Ortega

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Odontologia da USP – Disciplina de Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes com Necessidades Especiais.

**ENDEREÇO:** Avenida Lineu Prestes 2227.Cidade Universitária. São Paulo, SP.  
CEP: 05508-900  
TELEFONE: (011) 30917838

Iniciais do participante da pesquisa:.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Data de nascimento do participante da pesquisa:.....|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|

Número do participante da pesquisa: :.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

---

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

## INFORMAÇÕES GERAIS

Este termo tem a finalidade de convidar você a participar de forma voluntária do projeto de pesquisa “Avaliação de compostos nitrogenados na saliva de pacientes cirróticos: Método auxiliar no diagnóstico de encefalopatia hepática” a ser desenvolvido pela aluna de doutorado Nathália Tuany Duarte, sob orientação da Profa. Dra. Karem López Ortega que poderão se contatadas pelos telefones (011) 984589564 e (011) 30917838 respectivamente.

Esse estudo tem o objetivo de verificar se a análise salivar pode ser útil para descobrir se o participante da pesquisa apresenta ou não encefalopatia hepática através da análise de compostos da saliva que tenham nitrogênio. Sabe-se que alguns desses compostos se encontram aumentados no sangue de pessoas com encefalopatia hepática, mas nada se sabe com relação a esses compostos na saliva.

A participação neste estudo é voluntária. Para que você decida sobre a sua participação no estudo, algumas informações são necessárias para compreendê-lo. Este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) contém todas as informações sobre o estudo.

Não será recebido ou efetuado nenhum pagamento pela sua participação na pesquisa, nem para a realização dos exames laboratoriais.

Caso aconteça algo que prejudique a sua saúde durante algum procedimento que esteja relacionado com sua participação no estudo, é garantido pela lei brasileira que você receba indenizações de acordo com o dano ou prejuízo causado durante a pesquisa.

A identificação do participante da pesquisa será preservada de forma confidencial, ou seja; seu nome e dados pessoais não aparecerão nas publicações subsequentes à pesquisa nem serão citados em cursos, palestras ou aulas expositivas.

Fica claro que você terá o direito de não aceitar participar da pesquisa ou de interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízo de qualquer benefício que esteja recebendo.

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O participante da pesquisa será entrevistado pelo pesquisador, para que seja preenchido um questionário com perguntas pessoais (sexo, data de nascimento), bem como sobre a saúde geral (história médica) e bucal (cáries e problemas gengivais)

A avaliação da cavidade bucal será feita pelo mesmo pesquisador para a detecção de doença periodontal (gengiva) e presença de cáries.

Serão coletadas amostras de saliva e amostra sanguínea de todos os indivíduos dessa pesquisa para avaliar os compostos nitrogenados, de forma que:

- As coletas de saliva e de sangue serão realizadas a cada 3 meses, de forma a completar pelo menos 3 coletas.
- Caso seja descoberto que o participante da pesquisa tem encefalopatia hepática, as coletas iniciais deverão ser feitas no momento mais próximo ao do diagnóstico.

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

**BENEFÍCIOS**

Se a ideia principal do estudo for confirmada, ou seja, se a saliva for útil para descobrir se o participante da pesquisa apresenta encefalopatia hepática, isso poderá contribuir futuramente para o diagnóstico precoce da encefalopatia hepática em pacientes cirróticos.

**RISCOS E DESCONFORTOS**

Os riscos e desconfortos do preenchimento do questionário, avaliação bucal e coleta de saliva serão mínimos. Com relação à coleta de sangue, há risco de formação de hematoma no local da coleta, como em qualquer exame de sangue.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS**

A privacidade de quem participa de pesquisa é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Você terá acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo e, caso os resultados deste estudo sejam publicados, não haverá qualquer informação ou dado que possa identificá-lo(a).

Os registros clínicos que possam identificá-lo (a) serão mantidos em sigilo, conforme exigido pela lei. Exceto pelo nome neste documento, que também é confidencial, você não será identificado por número de RG ou CPF, endereço, número de telefone ou qualquer outro dado que o(a) identifique diretamente nos registros do estudo que forem revelados para fora da Faculdade de Odontologia da USP.

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

## **SOBRE SUA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA NO ESTUDO E SEU DIREITO DE RECUSAR OU DESISTIR DE PARTICIPAR**

A decisão de participar deste estudo é totalmente voluntária. Você deve decidir o que é melhor com base nas explicações que deverão ser fornecidas pelo pesquisador ou por quaisquer outras informações sobre o estudo.

Uma vez que decidir entrar no estudo, você tem direito de desistir de participar a qualquer momento sem necessidade de justificar seus motivos. A desistência não afetará o tratamento que você recebe rotineiramente no CAPE. Se desistir de participar do estudo, você poderá receber outros tipos de tratamento que serão indicados pelo dentista. Caso o projeto de pesquisa seja interrompido pelos pesquisadores, você receberá a assistência que for adequada de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

## **FUTUROS ESTUDOS E ANÁLISES DA AMOSTRA**

Existem outros compostos que podem estar presentes nas amostras coletadas das pessoas com cirrose e por isso ela poderá ser necessária para outros estudos, desta forma:

( ) NÃO AUTORIZO a utilização de dados ou do material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa. Neste caso, serão descartados em lixo biológico.

( ) SIM AUTORIZO a utilização de dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa.

Para utilizar os dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa você quer ser consultado?

( ) NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

( ) SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico (saliva e sangue) em outra pesquisa.

Você poderá ter todas as informações que quiser sobre esta pesquisa ou pesquisas futuras que envolvam suas amostras.

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

**INFORMAÇÕES DE CONTATO**

A qualquer momento durante o andamento do estudo a pesquisadora Nathália Tuany Duarte estará disponível para dúvidas e esclarecimentos pelo telefone (11) 984589564.

Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, telefone 30917960 ou pelo e-mail [cepfo@usp.br](mailto:cepfo@usp.br)), sendo o horário de funcionamento de segunda a sexta- feira das 8h às 17h (exceto feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012).

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

## CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Sua assinatura indica que você decidiu participar da pesquisa como voluntário e que leu e entendeu todas as informações acima explicadas.

Este documento foi elaborado em duas vias de igual teor sendo uma do pesquisador responsável e a outra do participante da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG - \_\_\_\_\_ li e/ou ouvi as informações deste termo e compreendi para que serve o estudo e qual o procedimento a qual serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei dinheiro por participar deste estudo e que devo entrar em contato com a Nathália Tuany Duarte caso tenha alguma dúvida. Eu concordo voluntariamente em participar do estudo “Avaliação de compostos nitrogenados na saliva de pacientes cirróticos: Método auxiliar no diagnóstico de encefalopatia hepática”.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Rubrica do participante da pesquisa	Rubrica do investigador
_____	_____

## APÊNDICE B– Ficha Clínica

**ANAMNESE**

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Identificação no estudo.....|\_\_|\_\_|
3. Data de nascimento.....|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
4. Gênero (1) masculino (2) feminino.....|\_\_|
5. Data da anamnese.....|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
6. Causa da cirrose/ Doença de base.....
7. MELD da data atual.....

**HISTÓRIA MÉDICA****Atual**

8. Icterícia (1) sim (2) não.....|\_\_|
9. Fadiga (1) sim (2) não.....|\_\_|
10. Prurido (1) sim (2) não.....|\_\_|
11. Náuseas (1) sim (2) não.....|\_\_|
12. Vômitos (1) sim (2) não.....|\_\_|
13. Angiomas (1) sim (2) não.....|\_\_|
14. Equimoses (1) sim (2) não.....|\_\_|
15. Edema (1) sim (2) não.....|\_\_|

**Exames laboratoriais de função hepática e renal**

16. Exames sanguíneos de função renal:

- 16.1. Creatina.....Data da coleta.....|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
- 16.2. Albumina.....Data da coleta.....|\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

**Complicações da cirrose**

17. Hipertensão portal (1) sim (2) não.....|\_\_|
18. Hiperesplenismo (1) sim (2) não.....|\_\_|
19. Circulação colateral (varizes esofágicas) (1) sim (2) não.....|\_\_|
20. Ascite (1) sim (2) não.....|\_\_|
21. Paracentese (1) sim (2) não.....|\_\_|
  - 21.1 Se sim, quantas vezes e quando? .....|\_\_|
22. Fez transfusão sanguínea(1) sim (2) não.....|\_\_|
  - 22.1 Se sim, quantas vezes e quando?? .....|\_\_|
23. Alterações na série vermelha (1) sim (2) não.....|\_\_|
24. Alterações na série branca (1) sim (2) não.....|\_\_|
25. Coagulopatia (1) sim (2) não.....|\_\_|
26. Peritonite bacteriana espontânea (1) sim (2) não.....|\_\_|
27. Hemorragia digestiva alta (1) sim (2) não.....|\_\_|

28. Medicações em uso.....  
 .....

### **Encefalopatia hepática**

29. Encefalopatia Hepática Mínima (1) sim (2) não.....|\_\_|

30. Critérios de West Haven.....

#### 30.1 Grau I

30.1.1 Distúrbios de comportamento (1) sim (2) não.....|\_\_|

30.1.1.1 Se sim, quais tipos?.....

( ) facilmente irritável; ( ) teimosia anormal; ( ) riso “fácil”; ( ) choro fácil; ( ) outros.

30.1.2 Alterações de funções biorregulatórias (1) sim (2) não.....|\_\_|

30.1.2.1 Se sim, quais tipos?.....

( ) alternância do ritmo do sono; ( ) constipação; ( ) hálito hepático; ( ) outros.

#### 30.2 Grau II

30.2.1 Presença de flapping(1) sim (2) não.....|\_\_|

30.2.2 Alterações na personalidade (1) sim (2) não.....|\_\_|

30.2.2.1 Se sim, quais tipos?.....

( ) letargia; ( ) apatia; ( ) lentidão nas respostas; ( ) desorientação no tempo e no espaço;( )  
 outros.

#### 30.3 Grau III

30.3.1 Desaparecimento de flapping (1) sim (2) não.....|\_\_|

30.3.2 Alterações nas respostas aos estímulos verbais (1) sim (2) não |\_\_|

30.3.2.1 Se sim, quais tipos?.....

( ) sonolência; ( ) torpor; ( ) outros.

### **Comorbidades**

31. Cardiopatias (1) sim (2) não.....|\_\_|

32. Nefropatias (1) sim (2) não.....|\_\_|

33. Diabetes (1) sim (2) não.....|\_\_|

34. Anemia (1) sim (2) não.....|\_\_|

35. Pulmonares (1) sim (2) não.....|\_\_|

36. Osteopenia.....(1) sim (2) não.....|\_\_|

**CONDIÇÃO BUCAL**

**CPO-D**

43. Dentes permanentes cariados+ perdidos + obturados (por paciente).....|\_|\_|

0-

**DIREITO**

**ESQUERDO**

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

ESPAÇO VAZIO; 1-DENTE PERMANENTE CARIADO; 2-DENTE PERMANENTE OBTURADO; 3-DENTE PERMANENTE EXTRAÍDO; 4-DENTE PERMANENTE C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 5-DENTE PERMANENTE HÍGIDO; 6-DENTE DECÍDUO CARIADO; 7-DENTE DECÍDUO OBTURADO; 8-DENTE DEC. C/ EXTRAÇÃO INDICADA; 9-DENTE DECÍDUO HÍGIDO.

**Avaliação periodontal**

Sextante 1	Sextante 2	Sextante 3
Sextante 4	Sextante 5	Sextante 6

0-SEXTANTE HIGIDO; 1-SEXTANTE COM SANGRAMENTO (observado diretamente ou com espelho, após sondagem); 2-CÁLCULO (qualquer quantidade, mas com toda a área preta da sonda visível); 3-BOLSA DE 4mm A 5mm (margem gengival na área preta da sonda); 4-BOLSA DE 6 mm OU MAIS (ÁREA PRETA DA SONDA NÃO ESTÁ VISÍVEL); X-SEXTANTE EXCLUÍDO (menos de 2 dentes presentes); 9-SEXTANTE NÃO EXAMINADO.







APÊNDICE C- Demonstração sequencial do teste ICT aplicado para os pacientes do estudo.

Exemplo:

**X**;

**A**;

**Y**;

(Apertar a barra de espaço. Sequência XY-RESPOSTA ALVO)



**A**;

**Y**;

(Não apertar a barra de espaço. Sequência YY- RESPOSTA ISCA)



**A**;

**L**;

**X**;

(Apertar a barra de espaço. Sequência YX- RESPOSTA ALVO)









## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação de compostos nitrogenados na saliva de pacientes cirróticos: Método auxiliar no diagnóstico de encefalopatia hepática.

**Pesquisador:** Karem López Ortega

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57671416.2.0000.0075

**Instituição Proponente:** Universidade de Sao Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.730.927

**Apresentação do Projeto:**

A proposta se refere a um estudo do tipo coorte (observacional e prospectivo) em que serão avaliados 80 pacientes cirróticos em fila de transplante hepático com e sem encefalopatia hepática que são atendidos junto ao Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE - FOU SP) em um período aproximado de 20 meses de recrutamento e coleta. O grupo controle será constituído por 80 participantes normorreativos, que não tenham doença renal crônica ou aguda, pareados com pacientes cirróticos pela idade e grau de instrução, que não façam uso de drogas psicoativas e não tenham histórico de cirrose. Serão coletadas de todos os pacientes de ambos os grupos amostras de saliva e sangue em tres momentos distintos para análise bioquímica da quantificação de nitrito, nitrato, óxido nítrico, amônia, ureia e glutamina.

**Objetivo da Pesquisa:**

Quantificar as concentrações de compostos nitrogenados na saliva de pacientes cirróticos em fila de transplante hepático, e compará-las com as concentrações sanguíneas dos mesmos compostos. Verificar se os aumentos nas concentrações dos compostos nitrogenados salivares se correlacionam com os diferentes graus de EH. Verificar se há mudança nas concentrações dos

<b>Endereço:</b> Av Prof Lineu Prestes 2227		
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária	<b>CEP:</b> 05.508-900	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO	
<b>Telefone:</b> (11)3091-7960	<b>Fax:</b> (11)3091-7814	<b>E-mail:</b> cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 1.730.927

compostos nitrogenados salivares após o tratamento da EH e comparar com as mudanças nas concentrações sanguíneas desses compostos. Comparar as concentrações sanguíneas e salivares de compostos nitrogenados de pacientes cirróticos em fila de transplante com e sem EH. Comparar as concentrações sanguíneas e salivares de compostos nitrogenados de pacientes cirróticos em fila de transplante com grupo controle de pacientes saudáveis.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A descrição de benefícios foi revista e está adequada no TCLE.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

As recomendações de revisão da redação no TCLE e no projeto foram feitas. O protocolo de pesquisa está adequado do ponto de vista ético.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram revistos o TCLE, as informações básicas e o projeto detalhado, cronograma. Todos estão adequados.

**Recomendações:**

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site [www.saude.gov.br/plataformabrasil](http://www.saude.gov.br/plataformabrasil)).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado sob o ponto de vista ético. Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_725577.pdf	09/08/2016 10:33:06		Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado_08_08.pdf	09/08/2016 10:27:26	Nathália Tuany Duarte	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_doutorado_USP_08_08_2016.	09/08/2016	Nathália Tuany	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: [cepfo@usp.br](mailto:cepfo@usp.br)

Continuação do Parecer: 1.730.927

/ Brochura Investigador	pdf	10:26:46	Duarte	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_08_08_2016.pdf	09/08/2016 10:25:53	Nathália Tuany Duarte	Aceito
Orçamento	Orcamento_Plataforma.PDF	27/06/2016 16:02:42	Nathália Tuany Duarte	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura_Plataforma.PDF	27/06/2016 09:20:41	Nathália Tuany Duarte	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.PDF	27/06/2016 07:57:49	Nathália Tuany Duarte	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 16 de Setembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Maria Gabriela Haye Biazevic**  
**(Coordenador)**